PREPARADOS PARA UNA PANDEMIA • ¿VINO DE OTRO MUNDO LA VIDA?




ENERO 2006
6,00 EUROS

Edición española de
SCIENTIFIC AMERICAN

# EL ESPACIO, ¿UNA ILUSION?

LA NEUROBIOLOGIA DEL YO

EVERSION Y CIERRE DE LOS DISCOS IMAGINALES

FARMACOS TRANSGENICOS

NANOCOMPUTADORES DE BARRAS CRUZADAS






Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

Enero de 2006

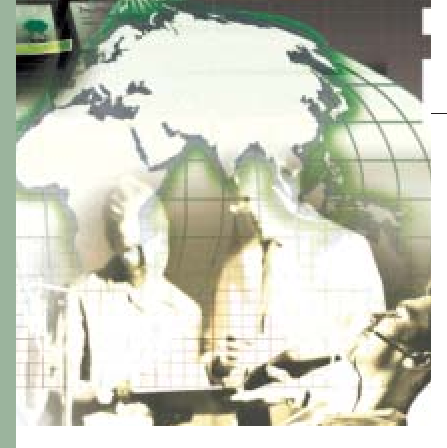
Número 352



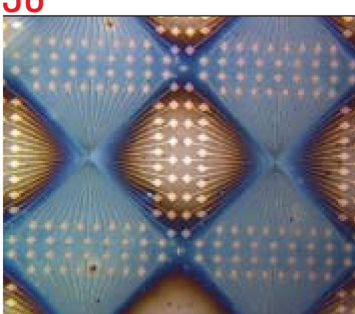




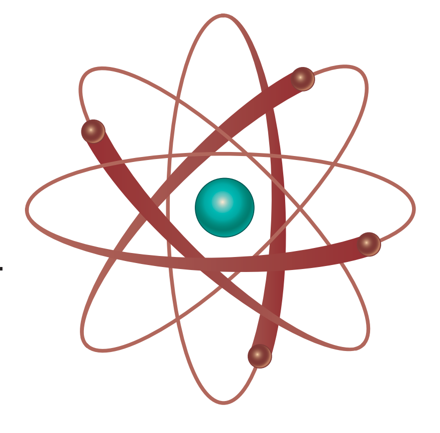

















DIRECTOR GENERAL José M.ª Valderas Gallardo
DIRECTORA FINANCIERA Pilar Bronchal Garfella
EDICIONES Juan Pedro Campos Gómez
Laia Torres Casas
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón
Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado
Olga Blanco Romero
EDITA Prensa Científica, S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

**SCIENTIFIC AMERICAN**

EDITOR IN CHIEF John Rennie
EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting
NEWS EDITOR Philip M. Yam
SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix
SENIOR EDITOR Michelle Press
SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs
EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley, Graham P. Collins, Steve Mirsky, George Musser y Christine Soares
PRODUCTION EDITOR Richard Hunt
GENERAL MANAGER Michael Florek
VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL Dean Sanderson
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER Gretchen G. Teichgraeber
CHAIRMAN John Sargent

**DISTRIBUCION**

**para España:**

**LOGISTA, S. A.**
Pol. Ind. Polvoranca
Trigo, 39, Edif. 2
28914 Leganés (Madrid)
Teléfono 914 819 800

**para los restantes países:**

**Prensa Científica, S. A.**
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona

**PUBLICIDAD**

**Madrid:**
MOSAICO COMUNICACION, S. L.
Santiago Villanueva Navarro
Tel. y fax 918 151 624
Móvil 661 472 250
mosaicocomunicacion@yahoo.es

**Cataluña:**
QUERALTO COMUNICACION
Julián Queraltó
Sant Antoni M.ª Claret, 281 4.º 3.ª
08041 Barcelona
Tel. y fax 933 524 532
Móvil 629 555 703


**COLABORADORES DE ESTE NUMERO**

**Asesoramiento y traducción:**

M.ª José Báguena: *Preparados para una pandemia*; Jaume Garriga: *El espacio, ¿una ilusión?*; M.ª Rosa Zapatero: *¿Vino de otro mundo la vida?*; José Manuel González Mañas: *Rescate de proteínas aberrantes*; Ramón Pascual: *Los antiguos reactores nucleares de Oklo*; Luis Bou: *La neurobiología del yo*; Felipe Cortés: *Fármacos transgénicos*; J. Vilardell: *Hace...*, *Apuntes*, *Ideas aplicadas* y *Curiosidades de la física*



**Portada:** Phil Saunders, *Space Channel Ltd.*


**SUSCRIPCIONES**

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344
Fax 934 145 413

**Precios de suscripción:**

| | Un año | Dos años |
|---|---|---|
| España | 65,00 euro | 120,00 euro |
| Resto del mundo | 90,00 euro | 170,00 euro |

**Ejemplares sueltos:**

El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

Difusión controlada






ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España



# HACE

## ...cincuenta años

**LAS ALGAS DE LOS SARGAZOS.** «Generaciones de científicos se hicieron a la mar para estudiar el mar de los Sargazos. Contrariamente a lo que su nombre pueda sugerir, no se trata de una jungla rebosante de vida, sino de uno de los desiertos marinos más extensos del globo. ¿De dónde proceden los sargazos? Teorizó Colón sobre si esas masas vegetales a la deriva se habrían desprendido de praderas submarinas de las Azores; pero tales bancos nunca se han hallado. Esos vegetales ofrecen todas las pruebas posibles de que se desarrollan, se reproducen y medran de forma independiente en las aguas donde se encuentran. Numerosos oceanógrafos sustentan hoy la teoría de que la enorme masa vegetal de los Sargazos es autóctona. Quizá sus antepasados procedían de grandes praderas, pero hoy ya ha desarrollado la capacidad de vivir una existencia libre y a flote en la superficie.»

## ...cien años

**UN ESCEPTICISMO SALUDABLE.** «El aeroplano Wright y sus legendarias hazañas: Una revista automovilística parisiense publicó en fecha reciente una carta de los hermanos Wright al capitán Ferber, del ejército francés. Las afirmaciones que allí aparecen requieren sin duda una confirmación pública por parte de los hermanos Wright. Si, en algún lugar no muy remoto del país [Dayton, Ohio], se están realizando tan sensacionales e importantes experimentos [sobre el vuelo de los aeroplanos], del más profundo interés general, ¿es posible que el emprendedor periodista americano, quien, como es bien sabido, es capaz de bajar por la chimenea cuando se le da con la puerta en las narices (aunque tenga que escalar un rascacielos de quince pisos) no lo haya averiguado y publicado todo sobre los hechos? Desde luego, deseamos más luz sobre este asunto.» [*Nota de la redacción: Los hermanos Wright desvelaron ligeramente el secreto en una declaración pero retrasaron el vuelo en público hasta agosto de 1908.*]

**FORZAR CAJAS FUERTES.** «Hoy los ladrones de cajas fuertes ya no necesitan de aquellos útiles tan bellamente modelados, delicados y poderosos, que en tiempos fueran la admiración a la par que la desesperación de los fabricantes de cajas de caudales. La introducción de la nitroglicerina, "sopa" en lenguaje técnico, no sólo ha obviado un oneroso esfuerzo, sino que ha permitido que el arte de forzar cajas fuertes adelantara al de fabricarlas. El forzador de cajas fuertes moderno es, no obstante, un inestético y desaseado operario, pues suele ocurrir que, cuando la puerta se separa bruscamente de la caja, se lleva consigo la fachada del edificio. El bombardeo de las calles circundantes con pedazos del Banco Nacional Agrícola despierta al más profundamente dormido de los labradores.»

**AUTOMOVILISMO.** «La exposición automovilística anual neoyorquina señala un claro progreso respecto a su predecesora en cada punto que se compare. Nos congratulamos de que la industria se haya desarrollado en tal medida que los fabricantes son capaces de producir un coche de serie que es a la vez de mayor calidad y menor precio. En este número, ilustramos y describimos cada uno de los vehículos que representan el progreso actual del arte de fabricar automóviles [*véase la figura*].»

Automóviles: Se extiende su aceptación, 1906

## ...ciento cincuenta años

**PÉRDIDA NACIONAL.** «La división del trabajo, pese a que hasta cierto punto pueda optimizar la producción de un país, termina por perjudicar a los trabajadores. Para mejorar la fabricación de alfileres, podría ser necesario dividir el proceso en veinte fases. Hagamos que cada hombre concentre toda su atención en una única tarea, por ejemplo, la manufactura de cabezas de alfiler, y que a ello dedique todo el tiempo. Resulta sorprendente la perfección y rapidez que adquirirá en la ejecución de esa operación. Pero, ¿cual es el resultado para la persona? Su potencia mental menguará y su cabeza se tornará, a efectos prácticos, tras unas cuantas generaciones, no mayor que la de los alfileres que fabrica. Deja de ser un hombre para convertirse en una simple herramienta.»

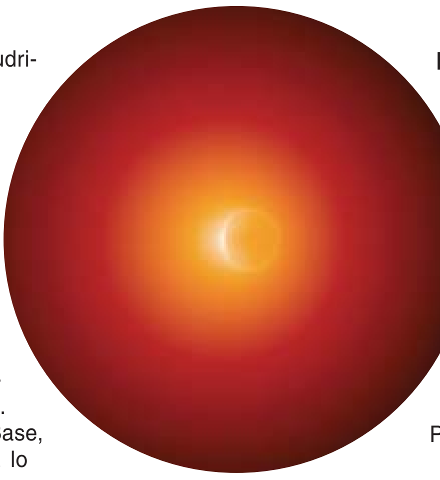
# APUNTES

ASTRONOMIA

## En el horizonte

Los telescopios jamás llegarán a escudriñar el interior de los agujeros negros, sumideros de luz, pero podrían no tardar en observar el horizonte de sucesos. La luz que atraviesa esa superficie inmaterial que circunda el agujero queda irremediablemente atrapada en éste. El horizonte absorbe la luz originada detrás del agujero negro y crea así una sombra visible con una resolución telescópica suficiente. En torno a la sombra aparecerá un anillo brillante de luz concentrada, como la corona en un eclipse. La Red de Telescopios de Muy Larga Base, sistema de diez telescopios dispersos a lo largo de 8000 kilómetros, ha tomado la imagen más nítida hasta ahora del agujero negro central de nuestra galaxia. Con que la resolución de esos telescopios se multiplicase sólo por cuatro, observarían el horizonte de sucesos. Podría ocurrir en este decenio.

*—J. R. Minkel*



El agujero negro del centro de la Vía Láctea podría parecerse a este modelo. Su horizonte de sucesos absorbe la luz que hay detrás del agujero y crea así una sombra (*disco oscuro*), desviada porque el agujero negro gira.

CONSERVACION

## Los cóndores y el mar

Los conservacionistas crían el cóndor americano, ave carroñera, con terneros nacidos muertos. Sin embargo, si se nutriese con cadáveres de mamíferos marinos muertos quizá sobreviviría sin ayuda humana. Un equipo de la Universidad de Stanford ha reconstruido las fuentes alimenticias de los cóndores antiguos y modernos midiendo las concentraciones de isótopos de carbono y de nitrógeno en restos de plumas y huesos. Parece que después del último período glacial los cóndores introdujeron los mamíferos marinos en su dieta. Se han descubierto también señales de un segundo cambio, que les llevó de nuevo a una alimentación sólo terrestre; ocurrió cuando los pobladores humanos empezaron a cazar focas y ballenas. Si se acostumbrase a los cóndores a alimentarse con carroña del mar, podrían crearse poblaciones autosuficientes, sugiere el grupo de investigadores.

*—J. R. Minkel*



Para salvar al cóndor quizá haya que reintroducir los mamíferos marinos en su alimentación.



Mosaico del suelo de la iglesia.

ARQUEOLOGIA

## Simbología religiosa

En octubre del año pasado, presidiarios que trabajan en la fundamentación de una nueva cárcel en lo que durante el período clásico fue la ciudad romano-bizantina de Kefar-Otnai, descubrieron un mosaico sorprendente. Pertenecía a una iglesia cristiana del siglo III, la más antigua de las conocidas en Tierra Santa. El mosaico portaba dos leyendas en griego, dibujos geométricos y dos peces. (El pez constituía el símbolo de los cristianos anterior a la cruz. El término griego que designa al pez se formaba con las iniciales de la divisa: "Jesús, Cristo, Hijo de Dios, Salvador".) En ese tiempo los cristianos celebraban todavía su culto en la clandestinidad.

CORTESIA DE ERIC AGOL *Universidad de Washington* (*arriba*); YVA MOMATIUK Y JOHN EASTCOTT *Minden Pictures* (*centro*); DE *SCIENCE*, VOL. 310, 9 DE DICIEMBRE DE 2005, PAG. 1612 (*abajo*)

## ESTADISTICA

# Países y ciudades

La probabilidad de que una ciudad tenga más que un número dado de habitantes es, con bastante aproximación, inversamente proporcional a ese número. A esta relación, que se cumple empíricamente bastante bien —acaba, por ejemplo, de publicarse una investigación que la verifica para las poblaciones brasileñas de más de 30.000 habitantes—, se la llama ley de Zipf de las ciudades (hay leyes de Zipf parecidas para fenómenos muy dispares). Otra ley, la de Gibrat, dice que el ritmo de crecimiento de las ciudades es independiente de su población. También se cumple bien. Ambos resultados se conocen desde hace mucho. Lo que no se sabía era que los países los cumplen también. Andrew K. Rose, de la Universidad de California en Berkeley, ha efectuado el análisis estadístico. Se han dado algunas explicaciones económicas de que las poblaciones de las ciudades cumplan la ley de Zipf. Sin embargo, comenta Rose, esos intentos de explicación no valen para los países. La razón económica de su distribución estadística es un misterio. Ahora bien, la ubicuidad de las leyes que ligan más o menos la probabilidad de los valores de un parámetro a su inverso hacen pensar en alguna causa más profunda y universal. No sólo buscan explicaciones a las leyes de Zipf los economistas, como Rose, sino también los físicos —entre ellos los llamados econofísicos—, con un arsenal de conceptos diferente, propio de la física estadística.



El número de ciudades con una población mayor que N puede considerarse proporcional a 1/N. Parece que lo mismo se cumple con los países.

## BIOLOGIA

# Corte y empalme en las dendritas

El núcleo no es el único lugar donde se recombina la información genética. El ARN mensajero (ARNm), que imparte las instrucciones del ADN al resto de la célula, se compone de secuencias genéticas que, tras cortes y empalmes adecuados, codifican proteínas. La multitud de formas en que las secuencias de ARNm se pueden recombinar crea la gran diversidad de las proteínas del cuerpo. Se cree que el proceso de corte y empalme sólo sucedía en el núcleo. Sin embargo, se ha encontrado que ocurre también en las dendritas, las ramificaciones por las que las neuronas reciben mensajes eléctricos. Pudiera ser que las dendritas guardasen ARNm sin cortar aún para que no se fabriquen las proteínas que codifica antes de que se las necesite.

*—Charles Q. Choi*

## FISICA

# Exceso de velocidad subacuático

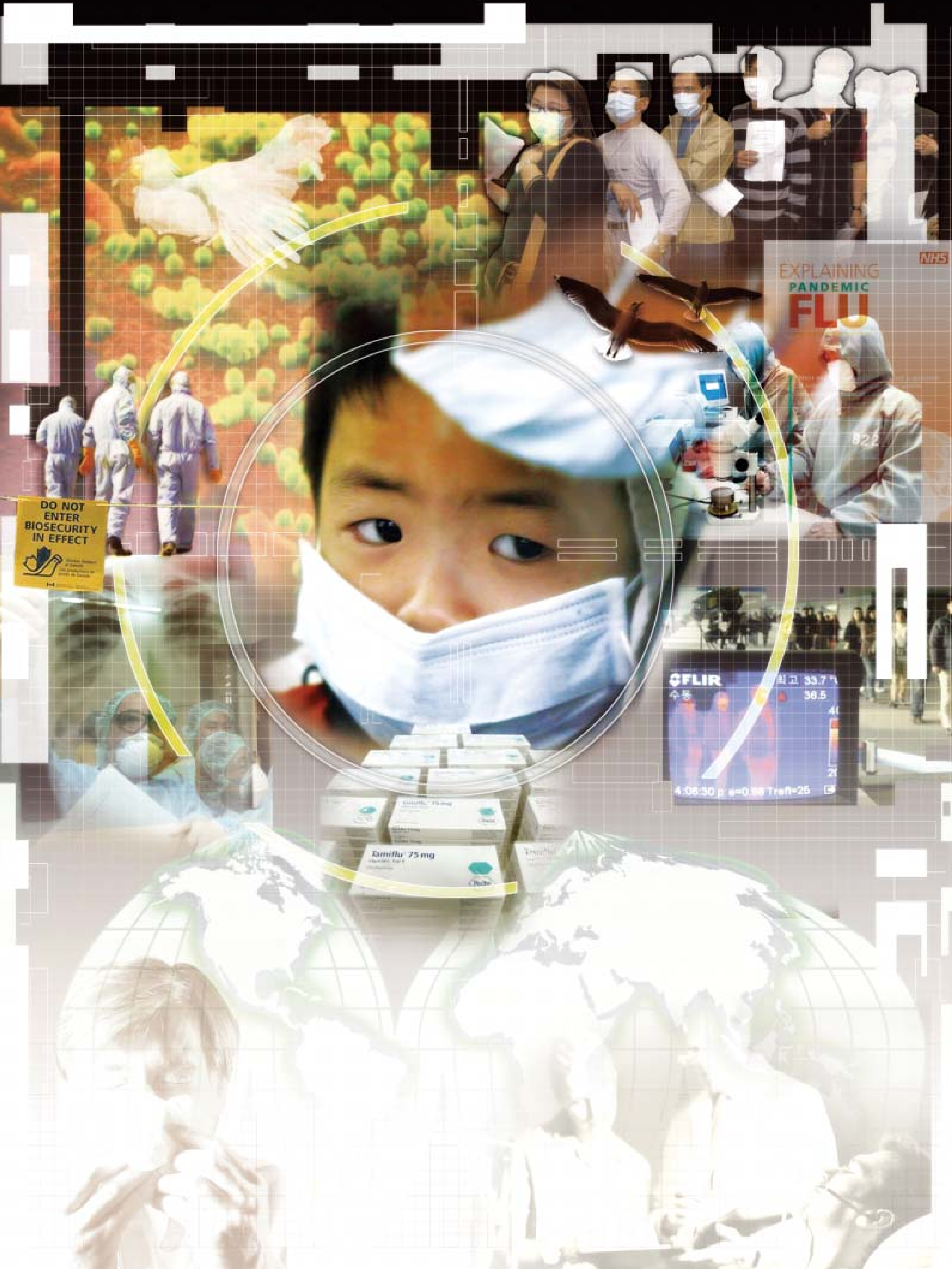
Unos experimentos realizados en 1982 demostraron que la velocidad de grupo de un impulso luminoso —la velocidad del pico del impulso, no la del paquete de ondas—, podía superar la velocidad de la luz. No se vulnera la relatividad: en ese caso, ninguna información se transmitía con la velocidad de grupo. Ahora, Joel Mobley, de la Universidad de Mississippi, sostiene que un impulso ultrasónico se dispersa en una mezcla de agua y cuentas de plástico de modo que la velocidad de las distintas frecuencias que componen el impulso varían grandemente. La suma de estas componentes podría llegar a crear una velocidad de grupo mayor que la de la luz. Los primeros experimentos de Mobley, en los que no se ha producido ese efecto superlumínico que predice, aunque sí grandes aumentos de la velocidad de grupo acústica, respaldan de momento sus cálculos.

*—J. R. Minkel*



Hipersupersónico: Podría conseguirse que la velocidad de grupo de las ondas sonoras fuese mayor que la de la luz.

MEHAU KULYK *Photo Researchers, Inc. (abajo)*



DO NOT ENTER BIOSECURITY IN EFFECT
NHS
EXPLAINING PANDEMIC FLU
FLIR
최고 33.7
수동 36.5
Tamiflu 75 mg

# Preparados para una pandemia

**Una variedad de gripe altamente contagiosa y letal azotará la humanidad algún día. Sea esta amenaza inminente o remota, ¿estamos preparados para combatirla?**

W. Wayt Gibbs y Christine Soares

Cuando los diques de Nueva Orleáns cedieron en agosto de 2005, la fe de los estadounidenses en la capacidad de sus gobernantes para protegerles de las catástrofes naturales se derrumbó. Los responsables políticos calificaron al huracán Katrina y a las inundaciones que éste ocasionó de "ultracatástrofe que superaba las previsiones de los expertos".

Pero, a decir verdad, la catástrofe nada tuvo que ver con una falta de previsión. Las autoridades federales, estatales y locales disponían de un plan de actuación que debía guiar la respuesta del gobierno en el caso de que un huracán alcanzara Nueva Orleáns con vientos de 200 kilómetros por hora, tormentas que levantaran olas que sobrepasaran los diques y las bombas de agua, y que dejara inmovilizadas a miles de personas en la ciudad inundada. En 2004 incluso lo habían ensayado. Pero cuando el Katrina llegó, la ejecución de este plan resultó catastrófica.

Ante tan lenta, mal coordinada e insuficiente respuesta, crece la preocupación sobre cómo se enfrentarían las naciones a un desastre natural de mayor alcance y siniestralidad que, según los expertos, quizá no tarde en llegar: una pandemia de gripe. El paralelismo de esta amenaza con el Katrina es mayor de lo que a simple vista parece. La periodicidad estacional de brotes de gripe y huracanes produce una familiaridad que conduce a una falsa sensación de seguridad y, por tanto, a una preparación insuficiente para la llegada, anunciada, de una pandemia.

Excepto a escala molecular, una gripe pandémica guarda escasa semejanza con la gripe que todos hemos padecido alguna vez. Se origina cuando el virus experimenta una mutación que lo convierte en un cuerpo peligrosamente desconocido para nuestro sistema inmunitario y que se transmite con facilidad de un individuo a otro, a través de un estornudo, la tos o el contacto.

Las pandemias de gripe surgen de forma impredecible, aunque con una cadencia casi generacional: las tres últimas ocurrieron en 1918, 1957 y 1968. Aparecen cuando una de las numerosas cepas que circulan entre las aves salvajes y de corral evoluciona hacia una forma que resulta infecciosa también para el hombre. Luego, el virus se adapta o intercambia sus genes con una cepa de gripe humana para producir un nuevo germen patógeno altamente contagioso para las personas.

Algunas pandemias son leves. Otras, de gravedad extrema. Si el virus se replica más deprisa de lo que el sistema inmunitario aprende a defenderse del mismo (es decir, a producir anticuerpos), provoca una enfermedad grave y, en ocasiones, letal. Ello da lugar a una pestilencia que causa más muertes en un solo año que el sida en veinticinco. Los epidemiólogos han advertido que la próxima pandemia afectará a una de cada tres personas del planeta, obligará a hospitalizar una fracción extensa y matará de decenas a centenares de millones. La infección no respetará ninguna nación, raza, ni posición económica. No habrá modo de pararla.

Los expertos no pueden predecir qué cepa del virus de la gripe causará la próxima pandemia, ni cuándo estallará. Tan sólo pueden advertir que habrá otra y que las circunstancias actuales parecen favorables: una cepa del virus de la gripe aviar de poderosa virulencia ha matado a varias personas en Asia e infectado aves en una rápida embestida que avanza en dirección oeste hacia Europa. Esta cepa del virus de la gripe A (H5N1)

JASON JAROSLAV COOK (*fotomontaje*); NIBSC/PHOTO RESEARCHERS, INC. (*virus SEM*); VINCENT YU *AP Photo* (*gente haciendo cola*); HOANG DINH NAM/AFP/GETTY IMAGES (*niño con mascarilla y médico con una radiografía*); JUAN VRIJDAG *EPA* (*Tamiflu*); BYUN YOUNG-WOOK *EPA* (*monitor de exploración*)

no se transmite todavía de una persona a otra, pero no ha suspendido su curso evolutivo. Además, algunas de las especies de aves afectadas han comenzado su migración invernal.

Conforme la situación se torna más perentoria, los gobiernos y los expertos en salud trabajan para reforzar cuatro líneas básicas de defensa: la vigilancia epidemiológica, las vacunas, las medidas de contención y los tratamientos médicos. Habrá planes de emergencia que supervisen la firmeza de tales barreras. Algunos fallos resultarán inevitables, pero cuanto más robustas sean estas medidas, menor será el impacto de la pandemia. En todo caso, ¿podrán las autoridades emprender las tareas asignadas cuando la mayor parte de sus efectivos hayan contraído la gripe?

## Vigilancia epidemiológica

La capacidad de detectar su llegada constituye la primera barrera defensiva frente al ataque de una nueva forma de gripe. Tres agencias internacionales coordinan un proyecto que sigue la pista del H5N1 y otras cepas del virus de la gripe. La Organización Mundial de la Salud (OMS), que cuenta con 110 centros de la gripe en 83 países, vigila los casos humanos. La Organización Mundial para la Salud Animal (OIE, antaño Oficina Internacional de Epizootias) y la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO) siguen los brotes en aves y otros animales. Con todo, estas redes de vigilancia son todavía demasiado porosas y lentas.

La prontitud resulta esencial para hacer frente a un virus que se transmite por vía aérea a un ritmo devastador. Quizá resulte imposible detener una pandemia naciente si no se logra su contención en menos de 30 días. La cuenta atrás empieza en el momento en que la cepa pandémica contagia a la primera víctima.

El seguimiento constante de la propagación de los brotes y de la evolución de las propiedades de cada virus constituye la forma eficaz de afrontar a tiempo la emergencia. La OMS se basa en ambos factores para determinar en qué fase del ciclo pandémico nos hallamos. Este ciclo, descrito en abril de 2005, se divide en seis fases.

Los brotes autolimitados de gripe H5N1 humana detectados hasta la fecha han aumentado el nivel de alerta a la fase tres, tres escalones por debajo de la auténtica pandemia (fase seis). Los virólogos se aprestan a recoger muestras de cada nuevo paciente de H5N1 para determinar el grado de adaptación del virus aviar y, por tanto, el riesgo de que infecte a los humanos. Un virus evoluciona hacia una cepa pandémica a través de dos procesos: uno gradual, mediante mutaciones aleatorias, y otro de celeridad mayor, cuando cepas distintas intercambian sus genes en el interior de un animal o de una persona.

En EE.UU. cuentan con un complejo sistema de vigilancia de la gripe que canaliza información sobre visitas hospitalarias por enfermedades similares a la gripe, muertes por enfermedades respiratorias y cepas de virus de la gripe identificadas en laboratorios de salud pública hacia los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta.

## EVOLUCION DE UNA EPIDEMIA

1918 — Una pandemia (cepa H1N1) mata a 40 millones de personas en todo el mundo

1957 — Una pandemia (cepa H2N2) mata entre 1 y 4 millones de personas en todo el mundo

1968 — Una pandemia (cepa H3N2) mata a 1 millón de personas en todo el mundo

1997 — La cepa H5N1 de gripe aviar hace enfermar a 18 personas y mata a 6 en Hong Kong

1999

Con todo, el sistema no es lo suficientemente rápido como para llevar a cabo el aislamiento o la cuarentena necesarios para controlar la gripe aviar; por ello, las redes de información se han extendido a un mayor número de médicos y veterinarios.

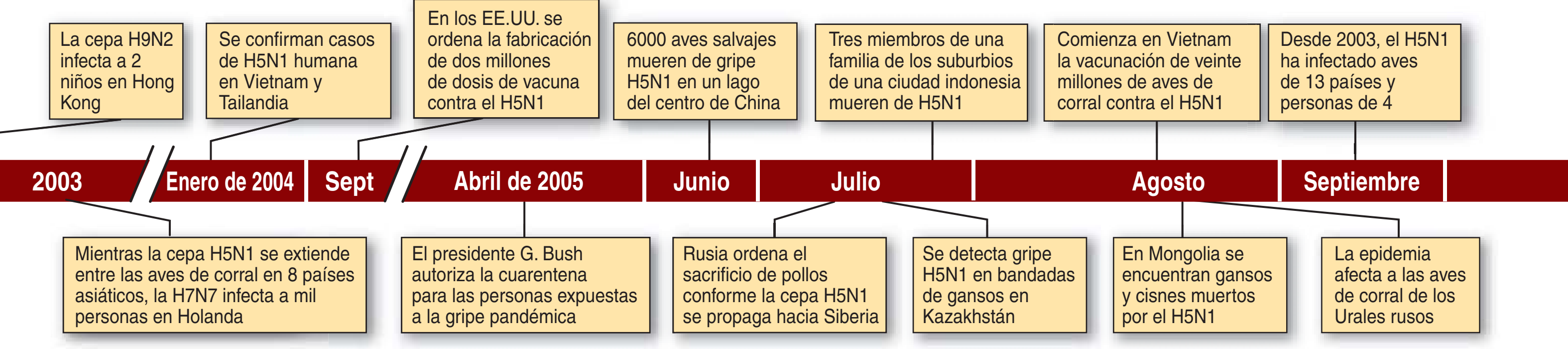
En varias docenas de casos de viajeros llegados a los EE.UU. procedentes de países asiáticos afectados por el H5N1 que desarrollaron síntomas graves semejantes a los de la gripe, se tomaron muestras para enviarlas de inmediato al CDC. Tras 40 horas de hospitalización se sabe si el paciente está infectado con H5N1. Seis horas después, se analiza la secuencia del gen de la hemaglutinina para conocer la virulencia de la cepa (el virus utiliza la hemaglutinina para penetrar en las células del huésped). Luego, mediante una prueba que requiere dos días, se determina la resistencia ante los fármacos antivirales.

Aunque la próxima pandemia puede declararse en cualquier lugar, los expertos se inclinan por Asia, punto de origen de la mayoría de las cepas de gripe que causan las epidemias anuales. Patos, gansos y otras aves acuáticas constituyen los huéspedes habituales del virus de la gripe; en un gran número de poblaciones asiáticas se convive estrechamente con estos animales. La vigilancia epidemiológica en esta zona es aún escasa, a pesar del lento goteo de ayudas procedentes de la OMS, el CDC y otras organizaciones.

Un reciente brote de H5N1 en Indonesia pone de manifiesto las carencias preventivas. También los progresos. En junio de 2005, en un barrio acaudalado de Yakarta, una niña de ocho años (hija de un interventor del gobierno) enfermó. Un médico le recetó antibióticos, pero su


## Resumen/Plan contra una nueva gripe

- Los expertos advierten que la aparición de una epidemia de alcance global causada por una nueva cepa del virus de la gripe es inevitable. Ello supone un grave peligro para la salud pública.
- La pandemia puede aparecer pronto o dentro de unos años. Las alarmas se han disparado después de que la gripe aviar H5N1 haya ocasionado la muerte de 60 personas en Asia. Aunque este brote remitiera, debe mantenerse en alerta una red mundial de vigilancia epidemiológica frente a la amenaza de otras cepas peligrosas.
- Las vacunas contra el nuevo virus gripal llegarán demasiado tarde para prevenir o retrasar las primeras fases de la pandemia. Sin embargo, los fármacos antivirales permitirían detener de forma temporal una nueva cepa; así se ganaría tiempo para preparar una respuesta global.
- La gravedad de la enfermedad dependerá de la cepa pandémica. En muchos lugares, el suministro de fármacos y otros recursos sanitarios se verán desbordados.




cuadro febril empeoró. El 28 de junio fue hospitalizada. Una semana más tarde, su padre y una hermana un año mayor fueron asimismo ingresados con fiebre y tos. La niña murió el 9 de julio; el padre, el día 12.

Al día siguiente, un médico avispado alertó a las autoridades sanitarias. Envió muestras de sangre y tejidos a una unidad de investigación médica de la armada estadounidense en Yakarta. El 14 de julio, la hermana de la primera víctima también murió. Aquel mismo día, técnicos indonesios del laboratorio naval determinaron que dos de los tres miembros de la familia eran portadores del virus de la gripe H5N1. El gobierno, sin embargo, no informó de los hechos hasta el 22 de julio, después de que un laboratorio de la OMS en Hong Kong aislara el virus.

Se dispusieron entonces más salas hospitalarias para atender a pacientes con gripe. I Nyoman Kandum, responsable del control de enfermedades en Indonesia, solicitó la ayuda de la OMS para investigar el brote. De haber sido el principio de una pandemia, en ese momento la ventana de contención de 30 días ya se había cerrado. Kandun suspendió la investigación dos semanas más tarde, al no hallar el foco de la infección.

Las costumbres locales impidieron que se les practicara la autopsia. Esta casi total ausencia de autopsias en casos de H5N1 humana ha dejado un gran número de preguntas sin responder: ¿Qué órganos infecta el H5N1? ¿Cuáles resultan más dañados? ¿Cuán intensa es la respuesta inmunitaria?

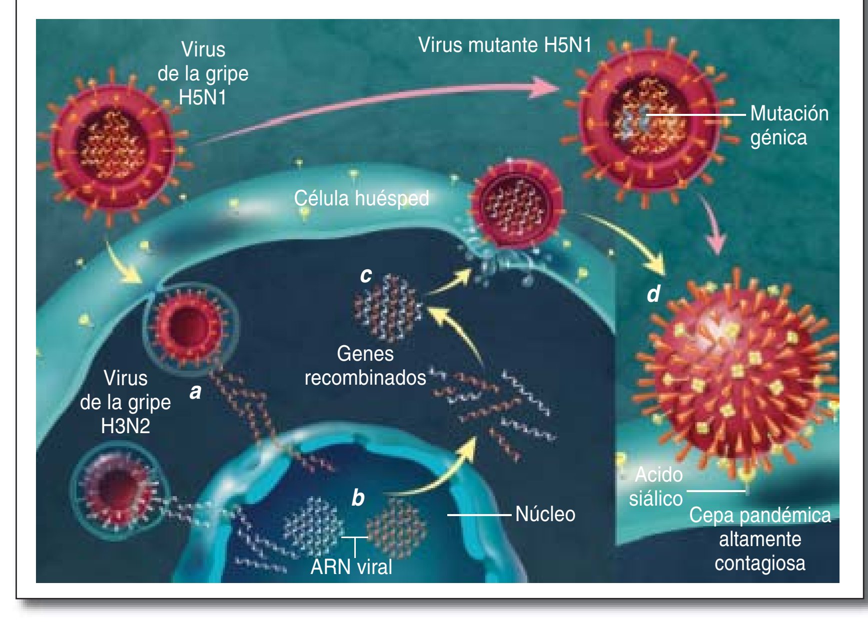
También la información sobre la transmisión aviaria de la enfermedad a través de las fronteras es escasa. En julio de 2005, aparecieron aves de corral infectadas con H5N1 en Siberia, después en Kazakhstán y luego en Rusia. Se ignora su vía de infección.

Ante tal desconcierto, Klaus Stöhr, del Programa Mundial de la Gripe de la OMS, y otros expertos han solicitado la creación urgente de un grupo de trabajo global que supervise los preparativos ante la pandemia. En agosto de 2005, la OIE pidió más fondos para los programas de vigilancia epidemiológica que ha iniciado en colaboración con la FAO y la OMS.

En la opinión de Bruce G. Gellin, coordinador de la planificación para las pandemias en EE.UU. y jefe de la Oficina del Programa Nacional de Vacunas del Departamento estadounidense de Salud y Servicios Humanos (HHS), la mejora de los métodos de detección del virus constituye una necesidad urgente.

## ASI APARECE UNA CEPA PANDEMICA

Las cepas del virus de la gripe aviar A (H5N1, por ejemplo) evolucionan hacia un virus pandémico (capaz de unirse rápidamente al ácido siálico de células humanas) a través de dos vías. Por un lado, las mutaciones génicas y la selección natural pueden aumentar la capacidad del virus para entrar en células humanas (*vía rosa)*. Por otro, dos cepas pueden infectar la misma célula (*a*) y liberar ARN vírico, que se replica en el interior del núcleo celular (*b*) (*vía amarilla*). El ARN de las dos cepas se mezcla luego para dar lugar a un grupo de genes “recombinados” (*c*), que conducen a la aparición de una cepa pandémica nueva y contagiosa.




W. WAYT GIBBS (*cronología*); ALICE Y. CHEN (*ilustración*)

### Las vacunas

Antaño, las pandemias de viruela y de polio hacían estragos. Las campañas de vacunación lograron erradicar casi por completo ambas enfermedades. Para nuestro infortunio, esta

estrategia resultaría inútil frente a la gripe (por lo menos hasta que se logren mayores avances en las técnicas de producción de vacunas). Si la aparición de una pandemia de gripe fuera inminente, las vacunas contra la cepa responsable llegarían con exasperante lentitud y escasez. Las actuales técnicas de producción de vacunas, la economía y la autocomplacencia complican el problema.

Existe un gran número de cepas del virus de la gripe en circulación. Cada una de ellas se encuentra en evolución constante. Para mejorar la especificidad de la vacuna contra el virus, y potenciar así la respuesta del sistema inmunitario, cada año se fabrica una nueva vacuna contra las tres cepas de mayor peligrosidad. Primero se aísla el virus. Luego se modifica mediante genética inversa para obtener un virus para cultivo. En los laboratorios farmacéuticos, los robots inyectan el virus de cultivo en huevos fecundados, puestos por gallinas criadas bajo control higiénico. El patógeno se reproduce en grandes cantidades en el interior de los huevos.

La vacuna inyectable de la gripe se fabrica a partir de los antígenos del virus, que se extraen por vía química. Estos estimulan en el sistema inmunitario humano la producción de los correspondientes anticuerpos. La vacuna inhalable, en cambio, contiene virus atenuado, que infecta sin causar la enfermedad. La transformación de los virus aislados en viales de vacuna requiere unos seis meses.

Dado que la población no se habrá expuesto con anterioridad a la cepa del virus pandémico, cada individuo necesitará dos dosis: una primera y otra de refuerzo, cuatro semanas después. Por tanto, la primera tanda de vacunas no conferirá inmunidad hasta al menos siete u ocho meses después del comienzo de la pandemia.

Además, habrá que guardar turno. La producción mundial de vacuna de la gripe ronda los 300 millones de dosis anuales. La mayor parte se fabrican en Europa (en EE.UU. operan sólo dos plantas). El invierno pasado, cuando las instalaciones de Chiron en Gran Bretaña tuvieron que cerrar por contaminación, Sanofi Pasteur y MedImmune desplegaron todos sus recursos en sus plantas estadounidenses y produjeron 61 millones de dosis. El CDC recomienda aplicar la vacunación anual contra la gripe a los grupos de riesgo, que, en los EE.UU., suponen más de 185 millones de personas.

Sanofi mantiene sus plantas a pleno rendimiento los 365 días del año. En julio de 2005 comenzó la construcción de nuevas instalaciones en Pennsylvania, que en 2009 le permitirán doblar la producción. La compañía asegura que estos plazos no podrían acortarse, ni en caso de emergencia. La transformación de las fábricas para adaptar la producción a otro tipo de vacunas, distintas de las inyectables, no resultaría factible.

Pascale Wortley, del Programa Nacional de Vacunación del CDC, pone el acento en otro problema: las pandemias suelen coincidir con la estación habitual de gripe, pero las plantas que fabrican la vacuna antigripal preparan sólo una cepa por vez. ¿Debería entonces suspenderse la producción anual de vacunas para empezar a fabricar la vacuna pandémica?

MedImmune se propone aumentar la producción de su vacuna inhalable y pasar de dos millones de dosis anuales a cuarenta millones en 2007. Sin embargo, advierte Gellin, la distribución de una vacuna viva derivada de una cepa pandémica entraña riesgos: el virus de la vacuna podría intercambiar genes con los del virus de la gripe "normal" en una persona y crear entonces una cepa aún más peligrosa.

Ya que no es posible aplazar ni acortar el tiempo de producción de la vacuna contra una pandemia, urge decidir qué grupos serán los primeros en recibirla y cómo se aplicará el racionamiento. El comité nacional de asesoramiento sobre vacunas de los EE.UU. recomendó en julio de 2005 que los primeros en inocularse debían ser los miembros del gobierno, los responsables médicos, los trabajadores de fábricas de vacunas y medicamentos, las mujeres embarazadas y sus hijos, los ancianos y los enfermos que ya integran el grupo prioritario en las campañas de vacunación anual. En total: unos 46 millones de estadounidenses.

Australia, Gran Bretaña, Francia y otras naciones europeas han establecido los primeros contactos con los fabricantes para negociar la compra de vacunas suficientes que les garantice una distribución equitativa.



1. LA OBTENCION DE VACUNAS A PARTIR DE HUEVOS FECUNDADOS constituye un cuello de botella que retrasará el suministro de la vacuna pandémica seis meses o más. La producción estará lejos de cubrir la demanda.

NIAID

Los EE.UU., por ahora, no lo han hecho.

En principio, los gobiernos harían frente a estas carencias del suministro mediante el acopio de vacunas. Tendrían que actualizar las existencias conforme nuevas cepas del virus de la gripe amenazaran la salud mundial. Aun así, las reservas se hallarían siempre un paso o dos por detrás de la enfermedad. Con todo, disponer de una vacuna contra el H5N1 tiene sentido porque, aunque no sea la específica para la nueva cepa, proporcionaría cierta protección en el caso de que H5N1 evolucionara hasta convertirse en pandémico.

Con esta finalidad, en 2004 el estadounidense Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) distribuyó virus H5N1 para cultivo, obtenido en el Hospital de Investigación Infantil St. Jude de Menfis a partir de una víctima procedente de Vietnam. El HHS encargó entonces a Sanofi que fabricara dos millones de dosis de vacuna contra esta cepa. Los ensayos clínicos con humanos comenzaron en marzo de 2005. A tenor de los resultados preliminares, la vacuna conferiría protección. Ahora se está negociando la producción de 20 millones de dosis. Según Gellin, los fabricantes de vacunas contribuirían al menos con unos 15 a 20 millones de dosis anuales a las reservas estadounidenses.

Sin embargo, estas cifras podrían pecar de optimistas. Se ensayaron cuatro concentraciones de antígeno. La vacuna antigripal anual típica contiene 45 microgramos de proteínas y abarca tres cepas del virus. Se esperaba que 30 microgramos del antígeno H5N1 (dos inoculaciones de 15 microgramos) resultarían suficientes para inducir inmunidad. Pero los resultados preliminares sugieren que serían necesarios 180 microgramos de antígeno.

Por tanto, 20 millones de dosis estándar de vacuna H5N1 alcanzarían sólo para 3,3 millones de personas. La cifra real sería incluso menor, pues las cepas H5 apenas crecen en huevos; cada lote produce menos cantidad de antígeno activo que lo habitual. Este sombrío panorama quizá mejore cuando el NIAID examine los resultados finales del ensayo. Cabría incluso aumentar el suministro de vacunas mediante la utilización de adyuvantes (sustancias que se añaden a las vacunas para potenciar la respuesta inmunitaria) o de nuevas formas de inmunización (inyección intradérmica en vez de intramuscular, por ejemplo).

El acopio abundante de vacuna prepandémica constituye todo un reto. Las vacunas caducan a los pocos años. Con las cifras de producción actuales, las reservas nunca alcanzarían los 228 millones de dosis necesarias para cubrir los tres grupos poblacionales de mayor riesgo en EE.UU., lejos de los casi 600 millones de dosis necesarios para vacunar a todos los estadounidenses. Otras naciones se enfrentan a limitaciones similares.

Para Matthew, tales insuficiencias obedecen a intereses comerciales de los fabricantes de vacunas, que no ven en la pandemia una oportunidad de negocio. Su objetivo empresarial se centra en cubrir tan sólo la demanda anual de inmunizaciones.

Para estimular el interés de los fabricantes es necesario ofrecer incentivos: por ejemplo, seguros de riesgo, mayores márgenes comerciales y otras medidas que garanticen las ventas. En el futuro, las innovaciones técnicas podrían aportar soluciones de nuevo cuño: métodos de obtención de vacunas más eficaces y productivos, dosis eficaces menores o vacunas que cubran por igual todas las cepas del virus de la gripe.

## Medidas de contención

En 1999, el criterio que la OMS empleaba para detectar el inicio de

## NUEVAS TECNICAS DE OBTENCION DE VACUNAS

Nuevos métodos de inmunización se están ensayando para ampliar el suministro de vacunas. Ello permitiría proteger a una mayor parte de la población. Se están desarrollando también técnicas dirigidas a aumentar la velocidad de síntesis de vacunas en caso de emergencia.

| Técnica | Beneficios | Disponibilidad | Compañía |
|---|---|---|---|
| Inyección intradérmica | La administración de la vacuna de la gripe en el interior de la piel y del músculo podría reducir cinco veces la dosis necesaria en cada inyección | Los ensayos clínicos se muestran prometedores. Sin embargo, hay pocos médicos y enfermeras capacitados para aplicar este procedimiento | Iomai, GlaxoSmithKline |
| Sustancias adyuvantes | La adición de adyuvantes a la vacuna aumenta la respuesta inmunitaria; así se reduce la cantidad de proteínas necesarias en cada inyección | Una vacuna de este tipo ha obtenido el permiso de fabricación en Europa. Otras se hallan en fase de desarrollo | Iomai, Chiron, GlaxoSmithKline |
| Vacunas de cultivos celulares | El crecimiento del virus de la gripe en células, en vez de en huevos, permitiría aumentar la producción de la vacuna en caso de brote pandémico | Chiron está acometiendo un ensayo a gran escala en Europa. Sanofi Pasteur y Crucell preparan una prueba en los EE.UU. | Chiron, Baxter, Sanofi Pasteur, Crucell, Protein Sciences |
| Vacunas de ADN | Partículas de oro cubiertas con ADN vírico se inyectarían en la piel mediante un chorro de aire. La producción de vacunas de ADN frente a una cepa nueva empezaría a las pocas semanas de la aparición de ésta, no meses después. Las reservas se conservarían durante años sin necesidad de refrigeración | Hasta la fecha, ninguna vacuna de ADN ha resultado eficaz en humanos. Powder-Med espera para finales de 2006 los resultados de un ensayo a pequeña escala con una vacuna de ADN para H5N1 | PowderMed, Vical |
| Vacunas de amplio espectro | Una vacuna que aumentara la inmunidad contra una proteína vírica que apenas mutara ofrecería protección frente a todas las cepas del virus de la gripe. Las reservas permitirían defendernos de una pandemia | Acambis empezó a desarrollar una vacuna contra el antígeno M2e el verano de 2005 | Acambis |

una pandemia de gripe era sencillo: la pandemia empezaba cuando se confirmaba que un nuevo virus de la gripe se extendía entre la población de un país, al menos. Desde ese momento, detener la rápida expansión de la gripe era impensable, o eso parecía entonces. En cambio, la última versión de la guía de la OMS, que ha incorporado los recientes avances sobre la vigilancia de la enfermedad y los fármacos antivíricos, utiliza criterios más precisos y útiles: hace referencia a un período de la pandemia en que el virus de la gripe está preparado para estallar en todo el mundo, pero todavía puede interceptarse y contenerse, o incluso eliminarse.

Las medidas de contención deberían operar con rapidez y eficacia. Así lo demuestran los modelos informáticos. La gripe avanza a un ritmo devastador porque tiene un período de incubación muy corto: a los dos días de ser infectado, un individuo puede comenzar a manifestar síntomas y difundir partículas víricas que propaguen la infección. Algunas personas pueden tornarse infecciosas un día antes de presentar síntomas. En cambio, los infectados por el coronavirus del SARS, que surgió en China en 2003, tardan 10 días en ser infecciosos; ello amplía el margen de tiempo para encontrar y aislar las personas que han estado en contacto con ellos antes de que éstas, a su vez, propaguen la enfermedad.

Según los expertos en salud pública, la localización y el aislamiento de esas personas nunca resultarían suficientes para detener la gripe. Sin embargo, estudios basados en simulaciones por ordenador muestran que si a estas medidas se añaden unos 30 millones de dosis de fármacos antivirales y una vacuna de baja eficacia, la detención de la pandemia deja de ser una utopía.

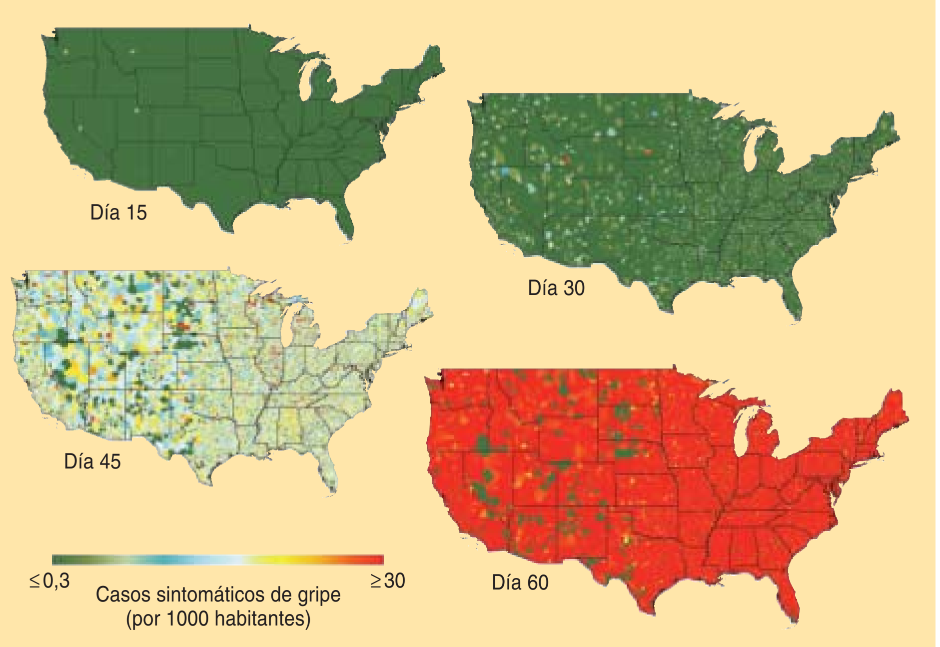
A partir del modelo de una población de 85 millones de habitantes, basado en datos demográficos y geográficos de Tailandia, Neil M. Ferguson, del Colegio Imperial de Londres, dedujo que los trabajadores sanitarios tenían un máximo de 30 días a partir del comienzo de la transmisión vírica de persona a persona para administrar fármacos antivirales como prevención y tratamiento, dondequiera que se detectara un brote.

No obstante, pese a conocer los resultados de este estudio, los responsables de la OMS cuestionan la eficacia de la vigilancia epidemiológica en algunas zonas de Asia para detener a tiempo una epidemia en ciernes. En la práctica, la confirmación de unos casos humanos de H5N1 ha llevado más de 20 días. Ello deja un margen de tiempo muy estrecho para hacer llegar los fármacos a zonas remotas y distribuirlos a más de un millón de personas.

Según Ira M. Longini Jr., de la Universidad de Emory, esta ventana de contención se ampliaría si la población estuviera parcialmente inmunizada. A partir de la simulación de una intervención con antivirales en una comunidad de menor tamaño basada en datos demográficos tailandeses, Longini obtuvo resultados similares a los de Ferguson. Pero el modelo de Longini incluía zonas en las que la población se había vacunado con anterioridad. Teniendo en cuenta que una vacuna ya existente (el prototipo H5N1 desarrollado en algunos países, por ejemplo) no resultaría plenamente eficaz contra una nueva variante del virus, consideró que los individuos vacunados contarían sólo con un 30 por ciento menos de probabilidades de ser infectados. Aun siendo una ventaja inmunitaria reducida, contuvo en las simulaciones una posible cepa del virus de la gripe altamente infecciosa. Los EE.UU. y otros países que disponen de la vacuna H5N1 están considerando todavía la posibilidad de utilizarla para prevenir la infección

## Simulación de una gripe pandémica

Una simulación creada por expertos del Laboratorio Nacional de Los Alamos y de la Universidad Emory muestra la primera ola de una pandemia en EE.UU. que se expande con rapidez sin que se empleen vacunas o fármacos antivirales para retenerla. Los colores representan el número de casos sintomáticos por 1000 habitantes (*véase la escala*). El primer día, infectaría a 40 personas; alrededor del día 60, se produciría su expansión máxima por todo el país y la remisión de la ola cuatro meses después, habiendo enfermado el 33 por ciento de la población. Se están diseñando también modelos de posibles intervenciones con fármacos y vacunas para saber si podrían evitarse cuarentenas, restricciones de la movilidad y otras medidas de control molestas para la ciudadanía.




TIMOTHY C. GERMANN, KAI KADAU Y CATHERINE A. MACKEN *Laboratorio Nacional de Los Alamos;* IRA M. LONGINI, JR. *Universidad de Emory/Estudio sobre los modelos del agente de las enfermedades infecciosas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales*



2. DESDE EL CENTRO DE CONTROL del Departamento estadounidense de Salud y Servicios Humanos (HHS) se realizaría el seguimiento de la propagación de una pandemia de gripe en Estados Unidos. El HHS coordinaría las actividades de sus secciones, entre ellas el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Instituto Nacional de la Salud (NIH). Compartiría información con el Departamento de Seguridad Nacional y otras agencias gubernamentales, estatales y federales.

DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS

en las regiones del planeta donde la probabilidad de que surja una versión de este virus adaptada al hombre es mayor, aunque ello implique disponer de menores reservas para sus conciudadanos.

A partir de la experiencia de pandemias pasadas, los expertos estiman que una vez aparezca una nueva cepa del virus de la gripe, dará la vuelta al mundo en dos o tres olas, de varios meses de duración cada una, para alcanzar su máxima intensidad en cada comunidad a las cinco semanas de su llegada. Las oleadas seguirían una frecuencia estacional: si la primera apareciera en primavera, la segunda no llegaría hasta finales de verano o principios de otoño. Dado que los laboratorios farmacéuticos no dispondrán de vacunas contra el virus pandémico en cantidad suficiente hasta seis meses después de su aparición, la primera ola es la más temida.

Una vez la pandemia alcance dimensiones globales, las respuestas variarán localmente en función de los recursos que cada gobierno aplique según sus prioridades, políticas o científicas. El uso preventivo de los antivirales constituye una opción para aquellos países que pueden disponer de reservas de fármacos, pero su eficacia es limitada. Ningún país dispone en estos momentos de fármacos suficientes para proteger a una parte significativa de la población durante meses. Además, su utilización prolongada no se ha ensayado y podría causar problemas imprevistos. Por esta razón, Gran Bretaña declaró en julio de 2005 que las reservas de fármacos se destinarían en primer lugar al tratamiento de los enfermos, más que a la protección de los no infectados. Los EE.UU., Canadá y otros países están aún estudiando quiénes serán los primeros en recibir los antivirales y cuándo.

A la mayoría de los países no les queda otra elección que basar su primera barrera defensiva en lo que la OMS denomina “intervenciones no farmacéuticas”. Ante la falta de investigaciones sobre la eficacia de tales medidas, la OMS reunió a un grupo de expertos en gripe en Ginebra en marzo de 2004 para determinar qué actuaciones médicas debían acometerse. Llegaron a la conclusión de que la exploración de los viajeros que entran en un país con síntomas de gripe no garantiza beneficios para la salud pública (aunque sí podría llevarse a cabo para aumentar la confianza de la población). Cuestionaron también que la investigación de los casos de fiebre, la habilitación de teléfonos de información o la apertura de clínicas para enfermos con fiebre retardaran la propagación de la enfermedad.

Los expertos recomendaron el uso de mascarillas quirúrgicas para los enfermos de gripe y el personal sanitario en contacto con ellos. Para los individuos sanos, lavarse las manos ofrece mayor protección que la utilización de mascarillas en espacios públicos, pues la gente puede exponerse al virus en su casa o en el trabajo, mediante el contacto con superficies contaminadas, incluida la de una mascarilla.

La prohibición de reuniones públicas, la suspensión de los transportes colectivos u otras medidas tradicionales de “distanciamiento social” deben aplicarse en función de la naturaleza de la pandemia (por tanto, este tipo de decisiones no pueden tomarse hasta que ha empezado la epidemia). Si los niños resultan especialmente susceptibles al virus (como ocurrió en 1957 y 1968) o si se comprueba que constituyen una fuente importante de propagación de la enfermedad, puede considerarse la posibilidad de cerrar los centros de enseñanza.

## Tratamientos médicos

Si dos mil millones de personas enfermaran, ¿morirían diez millones? ¿O cien millones? La cuantificación de las víctimas de una futura pandemia de gripe entraña dificultades notables. Hasta que la pandemia no se declare, resultará imposible saber si la cepa responsable será débil como la del virus de 1968, moderada como la de 1957 o letal y siniestra como la de 1918.

Los expertos se guían por reglas elementales. Ya que nadie tendrá inmunidad frente a la nueva cepa, se espera que el virus infectará el cincuenta por ciento de la población. Según su virulencia, entre uno y dos tercios de este grupo de personas enfermará, alcanzando una tasa de ataque clínico del 15 al 35 por ciento. Por ello, un gran número de países se preparan para atender a una media estimada de casos de gripe del 25 por ciento de la población.

En la actualidad, ningún gobierno está preparado. En los EE.UU., en



3. PACIENTES CON GRIPE AVIAR en un hospital de Hanoi (Vietnam) en marzo de 2005: un varón de 21 años en situación crítica (*izquierda*) y su hermana, de 14 años. El H5N1 ha causado enfermedades graves y muertes sobre todo entre adultos jóvenes y niños.

donde cada estado es responsable en primera instancia de la salud de sus habitantes, la Agencia Americana para la Salud (TFAH) calcula que un virus pandémico grave, que hiciera enfermar al veinticinco por ciento de la población, provocaría la hospitalización de 4,7 millones de estadounidenses (el país cuenta con menos de un millón de camas hospitalarias).

Para los que trabajan en la línea de fuego de la atención sanitaria, la gravedad de una pandemia viene marcada por el número total de pacientes y por las enfermedades que éstos sufren. Las enfermedades, a su vez, dependen de las propiedades inherentes al virus y de la sensibilidad de diversas subpoblaciones frente al mismo. Una pandemia leve, por ejemplo, podría parecerse a una gripe estacional, pero con un número mayor de infectados.

Los más afectados por la gripe estacional suelen ser individuos que sufren complicaciones de enfermedades crónicas, los jóvenes, los ancianos y personas con el sistema inmunitario debilitado. La causa principal de muerte relacionada con la gripe estacional es la neumonía, producida por bacterias que invaden el organismo una vez la infección ha agotado las defensas orgánicas, no por el virus de la gripe en sí. A partir de simulaciones por ordenador, expertos de la agencia nacional de salud holandesa han concluido que la hospitalización podría reducirse en un 31 por ciento sólo mediante la previa vacunación de los grupos de riesgo contra la neumonía bacteriana.

La cepa pandémica de 1918, en cambio, resultó más letal para los adultos jóvenes sanos de entre 20 y 30 años, debido, en parte, a la mayor resistencia de su sistema inmunitario. Ahora sabemos que este virus suprime respuestas inmunitarias innatas como la liberación de interferón (que prepara a las células para resistir el ataque), a la vez que provoca una hiperreacción inmunitaria, mediada por las citoquinas (moléculas señalizadoras), contra los pulmones.

Los médicos que se enfrentaban al mismo problema en los pacientes con SARS intentaban contener esta tormenta mediante la administración de interferón y corticosteroides supresores de las citoquinas. Si la cascada devastadora no se detenía a tiempo, los pulmones del enfermo comenzaban a inflamarse y a obstruirse con tejido muerto hasta el punto de requerir respiración artificial para garantizar el aporte de oxígeno al torrente sanguíneo.

En la opinión de Frederick G. Hayden, virólogo de la Universidad de Virginia y asesor de la OMS en el tratamiento de las víctimas de la gripe aviar, no hay nada en la forma habitual del virus H5N1 que induzca a pensar en el desencadenamiento de una pandemia moderada. A menos que la patogenicidad del virus cambie de un modo drástico, nos enfrentaremos a una cepa letal. En muchas de las víctimas del H5N1, el propio virus ha causado una neumonía aguda en la parte inferior de los pulmones; en algunos casos, los análisis de sangre indicaban una actividad insólita de las citoquinas. Pero el virus no opera siempre de la misma forma. En algunos pacientes parece que se multiplica también en el intestino, produciendo diarrea grave. Se cree que infectó el cerebro de dos niños vietnamitas que murieron de encefalitis sin presentar síntomas respiratorios.

Los fármacos antivirales que luchan directamente contra el virus constituyen el tratamiento óptimo. Pero deben administrarse a tiempo (muchos enfermos de H5N1 llegan al hospital demasiado tarde para que les resulten eficaces). La variante de la cepa que ha infectado a la mayoría de las víctimas humanas es resistente también a las amantidinas (un tipo clásico de antivirales), quizá porque éstas se administraron a las aves de corral en algunas regiones de Asia. El H5N1 podría atacarse con un nuevo tipo de antivirales: los inhibidores de la neuraminidasa (IN). En el mercado hallamos dos de estos productos: el oseltamivir (Tamiflu) y el zanamivir (Relenza); el primero se presenta en forma de comprimidos; el segundo se administra mediante un inhalador. Para combatir con eficacia las cepas de la gripe estacional, ambos deben tomarse en las primeras cuarenta y ocho horas tras la aparición de los síntomas.

Sin embargo, la acción de estos fármacos contra la infección por H5N1 se ha estudiado sólo en ratones. Según los resultados de Robert G. Webster, del Hospital de Investi-




4. EL OSELTAMIVIR (principio activo del Tamiflu) se fabrica según un proceso complejo que comprende varias etapas y dura casi un año. Los pedidos actuales tardarán varios años en servirse. Las versiones genéricas serían de difícil obtención en caso de emergencia.



## NUEVOS FARMACOS ANTIGRIPALES

Los antigripales actuales operan sobre proteínas específicas de la superficie del virus: las amantadinas sobre la M2; el zanamivir y el oseltamivir sobre la neuraminidasa. Algunos fármacos todavía en desarrollo potencian la inhibición de la neuraminidasa. Otras propuestas se basan en el bloqueo de la entrada del virus en las células huésped o en la alteración de su capacidad para operar en el interior de las mismas.

| Acción | Fármacos | Beneficios | Disponibilidad |
|---|---|---|---|
| Inhibición de la neuraminidasa, proteína que el virus utiliza para separarse de una célula e infectar otra | Peramivir (BioCryst Pharmaceuticals); CS-8958 (Biota/Sankyo) | Los inhibidores de la neuraminidasa causan pocos efectos secundarios y generan menos resistencias que las antiguas amantadinas. El CS-8958 se basa en una formulación de acción prolongada que se adhiere a los pulmones durante al menos una semana | Las pruebas clínicas han demostrado que, administrado en forma de comprimidos, el Peramivir no llega a los pulmones; pronto se ensayará la administración intravenosa. Las pruebas iniciales con CS-8958 se han completado de forma satisfactoria |
| Inhibición de la unión del virus a la célula | Fludasa (NexBio) | Dado que bloquea el receptor del ácido siálico que los virus gripales utilizan para entrar en las células huésped, Fludasa debería resultar eficaz frente a todas las cepas | Hay previstos ensayos clínicos inmediatos |
| Estimulación del mecanismo de interferencia del ARN | G00101 (Galenea); sin nombre (Alnylam Pharmaceuticals) | Utiliza el ADN para activar un mecanismo de defensa interno de las células; ordena la destrucción del virus. La eficacia del G001498 frente a los virus de la gripe aviar H5 y H7 se ha demostrado en ratones | Están previstos ensayos clínicos en 2007 |
| ADN antisentido bloquea los genes víricos | Neugene (AVI BioPharma) | Fragmentos de ADN sintético se unen a ARN vírico que da instrucciones a la célula huésped para que fabrique más copias del virus. La estrategia debería resultar eficaz contra la mayoría de las cepas del virus | Hay previstos ensayos con animales en breve plazo |

gación Infantil St. Jude, la cantidad equivalente en un ratón a una dosis normal en humanos de dos comprimidos de Tamiflu diarios acaba con el virus, pero el tratamiento debe prolongarse en los múridos ocho días, en vez de los cinco habituales. La OMS se propone llevar a cabo estudios de futuras víctimas del H5N1 para determinar la dosis necesaria en humanos.

Sin embargo, aun con la dosis estándar, el tratamiento del 25 por ciento de la población estadounidense se requeriría una cantidad mayor de Tamiflu, o su equivalente, que los veintidós millones de ciclos de tratamiento que el Departamento estadounidense de Salud y Servicios Humanos planeó almacenar en septiembre de 2005. Un consejo asesor ha sugerido una reserva mínima para los EE.UU. de cuarenta millones de ciclos de tratamiento (400 comprimidos). Con 90 millones de ciclos se atendería a un tercio de la población; con 130 millones, se protegería también al personal sanitario y a otros sectores básicos.

Hayden espera que antes de que se declare una pandemia, un tercer inhibidor de la neuraminidasa, el peramivir, se haya aprobado para administración intravenosa en pacientes con gripe hospitalizados. Los inhibidores de la neuraminidasa de acción prolongada serán algún día los más indicados para el almacenamiento, ya que bastaría una sola dosis para el tratamiento o para ofrecer una semana de prevención.

Estos fármacos, así como otros nuevos diseñados para luchar contra la gripe, deben superar los ensayos clínicos antes de administrarlos en caso de pandemia. Pendientes de estudio se encuentran también otros tratamientos que modulan directamente la respuesta del sistema inmunitario en los pacientes con gripe. Si el enemigo resulta tan mortífero como el H5N1, el personal sanitario necesitará todo tipo de armas para hacerle frente.

La proporción de fallecimientos entre las víctimas del H5N1 ronda el cincuenta por ciento. Aunque disminuyera hasta el cinco por ciento, conforme el virus perdiera virulencia para ganar transmisibilidad entre las personas, su tasa de mortalidad doblaría la que tenía en 1918, pese a que hoy disponemos de antibióticos, respiración asistida y otros avances médicos. Hayden advierte que nos hallamos lejos de contar con la infraestructura que se requiere para hacer frente a semejante amenaza.

Nunca como ahora el mundo había podido divisar una pandemia de gripe en el horizonte, ni contado con tantas herramientas para atenuar su impacto. Pero quedan todavía cuestiones por resolver. La amenaza, sea ésta inminente o remota, existe: aunque el temible H5N1 nunca evolucionara hacia una forma capaz de expandirse entre los humanos, otro virus de la gripe lo hará. Cuanto más fortalezcamos nuestras defensas, más airosos saldremos. Nuestro único enemigo es la autocomplacencia.

### Bibliografía complementaria


THE GREAT INFLUENZA. Edición revisada. John M. Barry. Penguin Books, 2005.

JOHN R. LAMONTAGNE MEMORIAL SYMPOSIUM ON PANDEMIC INFLUENZA RESEARCH: MEETING PROCEEDINGS. Institute of Medicine. National Academies Press, 2005.

WHO GLOBAL INFLUENZA PREPAREDNESS PLAN. WHO Department of Communicable Disease Surveillance and Response Global Influenza Program, 2005.



1. LA TEORIA HOLOGRAFICA relaciona las leyes físicas válidas en un volumen a otro conjunto de leyes, definidas en una superficie, la frontera que rodea a ese volumen. Representan esta idea la juglar y su imagen bidimensional polícroma. Las leyes de la superficie se aplican a partículas cuánticas que tienen cargas de "color" e interaccionan como los quarks y gluones de la física de partículas ordinaria. Las leyes del interior son una forma de teoría de cuerdas; abarcan la fuerza de la gravedad (experimentada por la juglar), de la que cuesta mucho dar una descripción cuántica. Y, sin embargo, la física de la frontera y la física del interior son en todo equivalentes, pese a sus descripciones tan diferentes.

# El espacio, ¿una ilusión?

**La fuerza de gravedad y una de las dimensiones espaciales quizá procedan de las peculiares interacciones, entre partículas y campos, existentes en un espacio con menos dimensiones**

Juan Maldacena

Vemos tres dimensiones del espacio: arriba y abajo, derecha e izquierda, delante y detrás. Añadimos el tiempo, y tenemos la mezcla tetradimensional a la que llamamos espaciotiempo. Vivimos, pues, en un universo con cuatro dimensiones. ¿O no?

Nuevas teorías físicas predicen que una de las tres dimensiones del espacio es una especie de ilusión: las partículas y campos que componen la realidad residirían en un espacio bidimensional, como la Planilandia que imaginó en el siglo XIX Edwin A. Abbot. También la gravedad sería parte de la ilusión, una fuerza, ausente del mundo bidimensional, que se manifiesta sólo cuando emerge la tercera dimensión.

O mejor dicho, las teorías predicen que el número de dimensiones de la realidad depende de la perspectiva: cabría escoger entre una descripción donde la realidad obedeciese un conjunto de leyes (entre ellas las de la gravedad) formuladas en tres dimensiones o, de modo equivalente, una descripción en la que rigiese otro grupo de leyes, que operaría en dos dimensiones (y sin gravedad). A pesar de su radical diferencia, las dos teorías describirían por igual todo lo que vemos y cualquier dato que pudiésemos recoger sobre el funcionamiento del universo. No tendríamos manera de saber cuál de las dos teorías era "realmente" la cierta.

Esta propuesta desafía la imaginación. Pero en la vida cotidiana sucede algo parecido. Un holograma es un objeto bidimensional; en condiciones lumínicas adecuadas, sin embargo, produce una imagen tridimensional. Toda la información que describe la imagen tridimensional está codificada en el holograma bidimensional. Pues bien, según las nuevas teorías físicas, el universo entero sería un tipo de holograma [*véase* "Información en el universo holográfico", de Jacob D. Bekenstein; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, octubre 2003].

La descripción holográfica trasciende la mera curiosidad intelectual o filosófica. Un cálculo demasiado difícil en una descripción puede resultar mucho más simple en la otra; problemas físicos inabordables en la primera se resolverían con facilidad en la segunda. Es más, quizás hayan encontrado ya los experimentos de física de partículas de altas energías indicios de la validez del principio holográfico. Además, las teorías holográficas muestran una vía nueva para la construcción de una teoría de la gravedad que respeta los principios de la mecánica cuántica. Sin una teoría cuántica de la gravitación, caería por tierra cualquier esfuerzo de unificación de las fuerzas de la naturaleza. Sin ella, no se podría explicar lo que sucede en los agujeros negros ni lo que pasó en los nanosegundos que siguieron a la gran explosión.

## Un matrimonio difícil

Para un cierto tipo de físicos, no hay objetivo mayor que una teoría cuántica de la gravedad. Las leyes cuánticas describen todos los fenómenos físicos, me-

CARY WOLINSKY (*fotografía*); BRYAN CHRISTIE DESIGN (*fotomontaje*)

nos con la gravedad. Sin embargo, la mecánica cuántica debería ser válida para todas las fuerzas. No es consistente tener una teoría en donde parte de las fuerzas obedecen un tipo de leyes (las cuánticas) mientras que la gravedad obedece leyes clásica. La mecánica cuántica se concibió hace ochenta años para describir el comportamiento de partículas y fuerzas en los dominios atómico y subatómico, las escalas de longitud donde los efectos cuánticos resultan significativos. En la mecánica cuántica los objetos no tienen posiciones y velocidades bien definidas; se los describe con probabilidades y ondas. En un mundo cuántico, en el nivel más fundamental, todo se halla en un estado de cambio constante; incluso el espacio "vacío" está plagado de partículas virtuales que aparecen y desaparecen sin cesar.

La mejor teoría de la gravedad, la relatividad general, es clásica: es decir, no cuántica. Según la obra maestra de Einstein, la relatividad general, la materia o energía curva el espaciotiempo y esa curvatura desvía las trayectorias de las partículas. La relatividad general es una teoría de gran belleza, y muchas de sus predicciones se han verificado con gran precisión.

En una teoría clásica, como la relatividad general, los objetos tienen posiciones y velocidades definidas, como los planetas alrededor del Sol. Si se introducen esas posiciones y velocidades (y las masas de los objetos) en las ecuaciones de la relatividad general, éstas producen una curvatura del espaciotiempo, que a su vez determina los efectos de la gravedad sobre las trayectorias de los objetos. El espacio vacío clásico es perfectamente liso, por muy de cerca que se lo examine: un escenario bien definido donde actúan la materia y la energía.

Que cueste tanto concebir una versión cuántica de la relatividad general no se debe sólo a que en la escala de los átomos y los electrones las partículas carezcan de posiciones y velocidades definidas. Para empeorar las cosas, los principios cuánticos establecen que a una escala muchísimo menor, definida por la longitud de Planck ($10^{-33}$ centímetros), el espaciotiempo mismo ha de ser una espuma efervescente, similar al océano de partículas virtuales que llena el espacio vacío. Cuando la materia y el espaciotiempo son tan cambiantes, ¿qué predicen las ecuaciones de la relatividad general? Nada, porque pierden su validez. Si suponemos que la materia obedece las leyes de la mecánica cuántica, y la gravedad las leyes de la relatividad general, acabaremos teniendo contradicciones matemáticas. Resulta imprescindible elaborar una teoría de la gravedad que encaje en el paradigma de las teorías cuánticas.

En la mayoría de las situaciones, los requisitos contradictorios de la mecánica cuántica y de la relatividad general no producen un problema, porque o bien los efectos cuánticos, o bien los gravitatorios son tan pequeños, que se los puede despreciar o tratar con una aproximación. Pero cuando el espaciotiempo se curva mucho, ya los aspectos cuánticos de la gravedad no se pueden ignorar. Para que el espacio se curve tanto, se necesita una masa o concentración de masas muy grande. Incluso la curvatura producida cerca del Sol resulta muy pequeña, comparada con la exigida para que los efectos de la gravedad cuántica se manifiesten.

Hoy en día se pueden despreciar por completo estos efectos. Por otro lado, en la gran explosión, al comienzo del universo, fueron cruciales. Para describir el comienzo del universo se requiere, pues, una teoría cuántica de la gravedad. También se la requiere para saber qué pasa en el centro de los agujeros negros, porque allí la materia se comprime en una región de curvatura extraordinariamente elevada. Como la gravedad está ligada a la curvatura del espaciotiempo, una teoría cuántica de la gravedad será también una teoría del espaciotiempo cuántico, que debería aclarar en qué consiste la "espuma de espaciotiempo" mencionada antes. Casi con toda seguridad, nos daría una perspectiva inédita de la naturaleza del espaciotiempo en el nivel más profundo de la realidad.

## Teoría de cuerdas

La teoría de cuerdas ha abierto una vía prometedora hacia una teoría cuántica de la gravedad. Se la viene explorando desde los años setenta. La teoría de cuerdas supera algunos de los obstáculos con que se tropieza al formular una gravedad cuántica lógicamente coherente. Pero aún está en construcción. No la entendemos bien: contamos con algunas ecuaciones aproximadas para las cuerdas, pero no con las ecuaciones exactas. Tampoco conocemos el principio guía subyacente que explicaría la forma de las ecuaciones; hay, además, innumerables cantidades físicas que no sabemos calcular a partir de las ecuaciones.

En años recientes se han obtenido muchos resultados sorprendentes que nos han ofrecido nuevas formas de entender el espaciotiempo cuántico. No describiré aquí la teoría de cuerdas con mucho detalle [*véase* "El paisaje de la teoría de cuerdas", por Raphael Bousso y Joseph Polchinski; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, noviembre 2004]. Me centraré en uno de los

## Resumen/Mundos equivalentes

- Según la teoría que se describe en este artículo, un universo espacialmente bidimensional y sin gravedad es por completo equivalente a cierto tipo de universo con gravedad y una dimensión espacial más. El universo tridimensional guardaría con la física del bidimensional una relación parecida a la que hay entre una imagen holográfica y el correspondiente holograma.
- El universo bidimensional existe en la frontera del universo tridimensional. La física de la frontera se parece a la de los quarks y gluones, con su interacción fuerte. La física del interior incluye una teoría cuántica de la gravedad, que viene ocupando a los físicos desde hace muchos años.
- La equivalencia proporciona una nueva manera de enfocar las propiedades de los agujeros negros. Para su cabal comprensión, se requiere que la mecánica cuántica se combine con la teoría de la gravedad. La equivalencia no se ha probado matemáticamente, sin embargo parece resultar útil para describir un experimento reciente de la física de altas energías.

desarrollos más apasionantes que la teoría de cuerdas haya engendrado en los últimos tiempos: una descripción completa y lógicamente coherente de la gravedad para un tipo de espaciotiempos, los de curvatura negativa. Para dichos espaciotiempos, parece que las teorías holográficas son ciertas.

## Espaciotiempos con curvatura negativa

A todos nos es familiar el espacio plano de la geometría euclídea, la geometría de las figuras dibujadas en una hoja de papel. Esta es una buena aproximación a la geometría del mundo que nos rodea: la geometría donde las líneas paralelas nunca se cruzan y se cumplen los demás axiomas de Euclides.

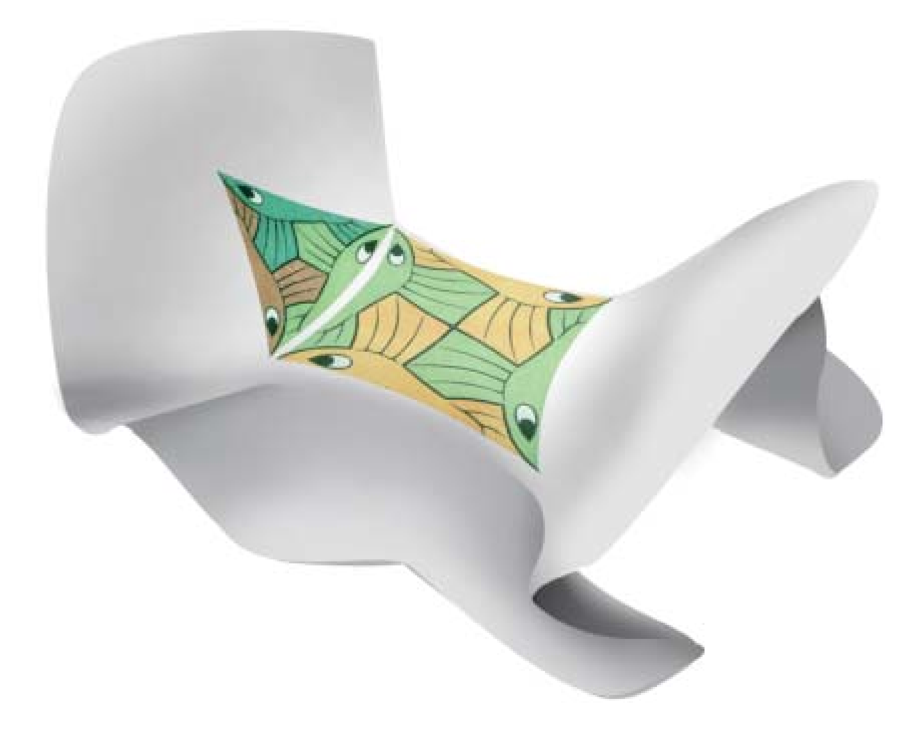
Tampoco nos resultan extraños algunos espacios curvos. Hay dos clases de curvatura: positiva y negativa. El espacio más simple con curvatura positiva es la superficie de una esfera. Su curvatura es constante y positiva; es decir, tiene la misma curvatura en todos los sitios (mientras que en un huevo, por ejemplo, la curvatura es mayor en el extremo puntiagudo).

El espacio más sencillo con curvatura negativa es el hiperbólico, el espacio de curvatura constante y negativa. Este tipo de espacio ha fascinado desde hace tiempo a científicos y artistas por igual. M.C. Escher creó hermosas representaciones del espacio hiperbólico. La que se reproduce en la figura 2 es un mapa plano de ese espacio. Que los peces se vayan empequeñeciendo más y más es sólo una consecuencia de que el espacio curvo tenga que comprimirse para encajar en una hoja plana de papel. También se dilatan en un planisferio terrestre los países más cercanos a los polos.

Cuando se añade el tiempo, se tienen espaciotiempos con curvatura positiva o negativa. El espaciotiempo más simple con curvatura positiva se conoce por espacio de De Sitter (en homenaje a Willem de Sitter, el físico holandés que lo introdujo). Muchos cosmólogos creen que el universo primordial se parecía mucho al espacio de De Sitter. Quizá también se le parezca nuestro universo en un futuro lejano, debido a la aceleración de la expansión.

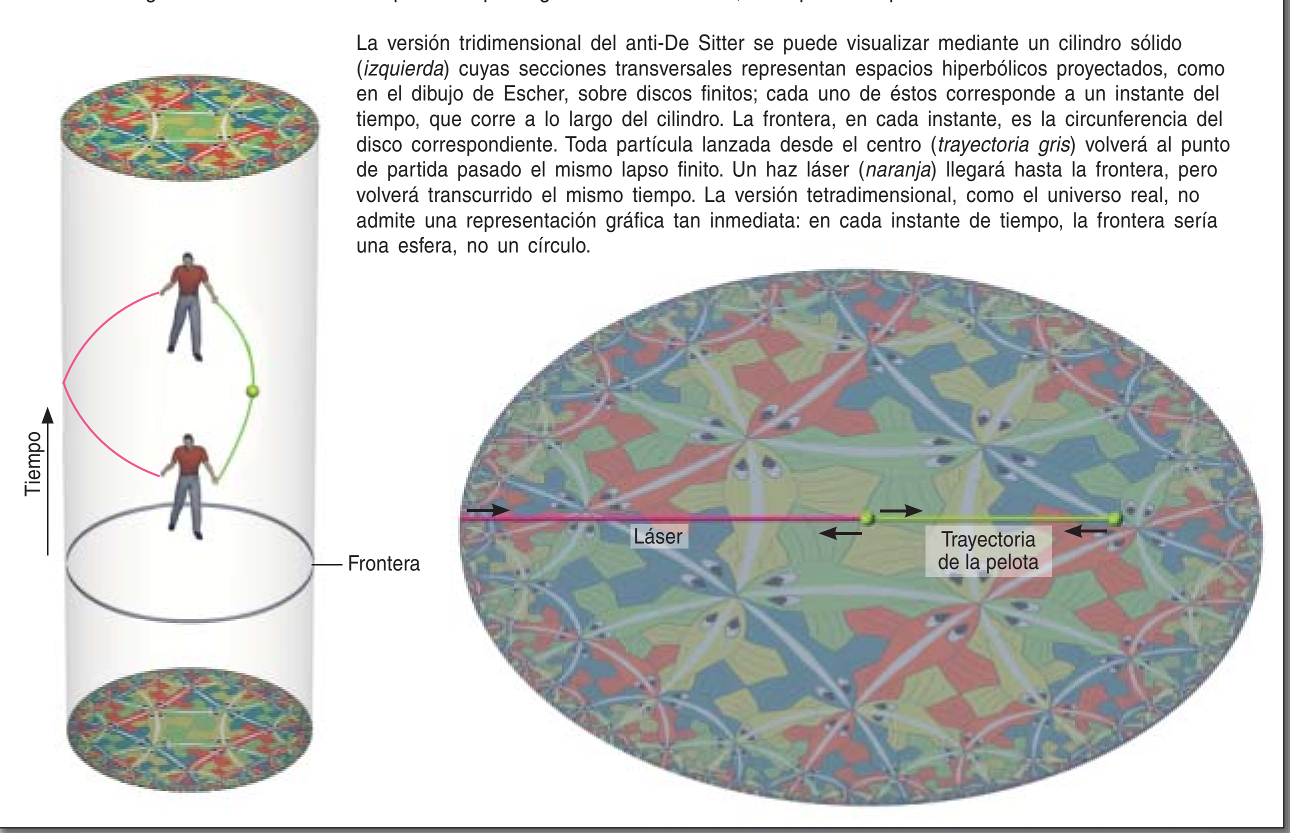


2. ESTA REPRESENTACION DE UN ESPACIO HIPERBOLICO fue creada por el artista holandés Maurits Cornelis Escher (*arriba*). Los peces tienen el mismo tamaño real; la frontera circular se halla infinitamente lejos del centro del disco. La proyección del verdadero espacio hiperbólico sobre esta representación aplasta los peces distantes para encajar el espacio infinito dentro del círculo finito. Sin ese aplastamiento, el espacio se curvaría de manera peculiar y cada pequeña sección (*debajo*) adquiriría la forma de silla de montar, con pliegues adicionales.



## ESPACIO NEGATIVAMENTE CURVADO

La teoría holográfica se refiere a un espaciotiempo negativamente curvado, el espaciotiempo de anti-de Sitter.




La versión tridimensional del anti-De Sitter se puede visualizar mediante un cilindro sólido (*izquierda*) cuyas secciones transversales representan espacios hiperbólicos proyectados, como en el dibujo de Escher, sobre discos finitos; cada uno de éstos corresponde a un instante del tiempo, que corre a lo largo del cilindro. La frontera, en cada instante, es la circunferencia del disco correspondiente. Toda partícula lanzada desde el centro (*trayectoria gris*) volverá al punto de partida pasado el mismo lapso finito. Un haz láser (*naranja*) llegará hasta la frontera, pero volverá transcurrido el mismo tiempo. La versión tetradimensional, como el universo real, no admite una representación gráfica tan inmediata: en cada instante de tiempo, la frontera sería una esfera, no un círculo.

ALFRED T. KAMAJIAN; SILVIO LEVY Y LA UNIVERSIDAD DE MINNESOTA (*pez de Escher*)

El espaciotiempo más simple curvado negativamente es el de anti-De Sitter. Se asemeja al espacio hiperbólico, con la salvedad de que contiene una dirección temporal. A diferencia de nuestro universo, que se está expandiendo, el espacio de anti-De Sitter no se expande ni se contrae. Permanece igual al transcurrir el tiempo. Pese a esta característica, resulta bastante útil en la búsqueda de teorías cuánticas del espaciotiempo y la gravedad.

Si imaginamos el espacio hiperbólico bidimensional como un disco parecido al dibujo de Escher, el correspondiente espaciotiempo de anti-De Sitter se representará mediante una pila de esos discos, que formará un cilindro sólido (*véase el recuadro* "Espacio negativamente curvado"). El tiempo corre a lo largo del cilindro. El espacio hiperbólico puede contar con más de dos dimensiones. Las secciones transversales del "cilindro" que representaría el espaciotiempo de anti-De Sitter de tres dimensiones espaciales tendrían un "dibujo de Escher" tridimensional.

Las propiedades de la física del espaciotiempo de anti-De Sitter son un poco extrañas. Flotando libremente en cualquier parte de ese espacio, nos parecería hallarnos en el fondo de un pozo de potencial gravitatorio. Cualquier objeto que lanzásemos volvería a nosotros, como un boomerang. Para nuestra sorpresa, el tiempo que un objeto tardaría en volver no dependería de la fuerza con que lo arrojáramos. Eso sí, cuanto más fuerte lo lanzásemos más lejos llegaría antes de volver a nosotros.

Si emitiéramos un rayo de luz —fotones que se mueven a la máxima velocidad posible (la velocidad de la luz)—, llegarían al infinito y regresarían en un tiempo finito. Tal fenómeno es posible porque los objetos experimentan en un anti-De Sitter una especie de contracción temporal de magnitud creciente a medida que se alejan.

### El holograma

El espaciotiempo de anti-de Sitter, aunque infinito, tiene una frontera, situada en el infinito. Para dibujarla, se utiliza una escala de longitudes distorsionada, parecida a la de Escher, que comprime una distancia infinita en una finita. La frontera es como la circunferencia exterior del dibujo de Escher o la superficie del cilindro sólido del que hablamos antes. En el ejemplo del cilindro, la frontera posee dos dimensiones: una espacial (que rodea el cilindro) y otra temporal (a lo largo del cilindro). En el espaciotiempo de anti-De Sitter tetradimensional, la frontera tiene dos dimensiones de espacio y una de tiempo. Así como la frontera del dibujo de Escher es una circunferencia, la frontera del espaciotiempo de anti-De Sitter tetradimensional es, en cualquier instante, una esfera. Allí, en esa frontera, reside el holograma de la teoría holográfica.

Dicho de manera sencilla: una teoría cuántica de gravedad en el interior de un espaciotiempo de anti-De Sitter equivale, en un modo preciso, a una teoría de partículas ordinaria en la frontera. De ser cierta, esta equivalencia nos permitiría valernos de la teoría cuántica de partículas, que

conocemos bastante bien, para definir una teoría cuántica de la gravedad.

Una analogía: un par de copias de una película, una en rollos de 70 milímetros y otra en DVD. Los dos formatos no pueden parecerse menos: el primero es una cinta lineal de celuloide donde la relación de cada fotograma con las escenas de la película salta a la vista, el segundo una placa metálica con una espiral de marcas que expresa una secuencia de ceros y unos, o pozos y llanos, si pudiésemos percibirlos. Sin embargo, ambos "describen" la misma película.

De igual manera, las dos teorías, que tan diferentes se nos presentan, describen el mismo universo. El DVD parece un disco de metal irisado. La teoría de partículas en la frontera "parece" una teoría de partículas en ausencia de gravedad. Sólo cuando los bits se procesan de manera apropiada, el DVD genera las imágenes. Y sólo cuando se analizan de manera apropiada las ecuaciones de la teoría de partículas de la frontera, emergen la gravedad cuántica y una dimensión extra.

¿Qué significa realmente la equivalencia de las dos teorías? Primero, que todas las entidades de cada teoría tienen su correspondiente en la otra. La caracterización de esos entes asociados difiere mucho de una teoría a la otra: una entidad del interior, una sola partícula de un cierto tipo, digamos, se describe en la frontera con un conjunto de partículas de otro tipo. En segundo lugar, las predicciones para entes correspondientes deben ser idénticas. Así, si dos partículas tienen el 40 % de probabilidades de colisionar en el interior, los dos conjuntos de partículas correspondientes en la frontera deben tener también el 40 % de probabilidad de colisionar.

Precisemos la equivalencia. Las interacciones entre partículas que viven en la frontera guardan una estrecha semejanza con las interacciones entre quarks y gluones (los quarks son los constituyentes de protones y neutrones; los gluones generan la interacción nuclear fuerte que une a los quarks entre sí). Los quarks poseen un tipo de carga, con tres variedades, o "colores"; la interacción asociada a esa carga se llama cromodinámica. La diferencia entre los quarks y gluones ordinarios y las partículas de la frontera consiste en que éstas poseen un gran número de colores, no sólo tres.

Gerard 't Hooft, de la Universidad de Utrech, estudió estas teorías ya en 1974 y predijo que los gluones formarían cadenas cuyo comportamiento sería semejante al de las cuerdas de la teoría de cuerdas. No se sabía la naturaleza precisa de esas cadenas gluónicas, pero en 1981 Alexander M. Polyakov, ahora en la Universidad de Princeton, comprendió que estas cuerdas efectivamente residían en un espacio con más dimensiones que el espacio donde residen los gluones que las forman. Como veremos, en las teorías holográficas dicho espacio de dimensión mayor es el interior del espacio de anti-De Sitter.

Para entender de dónde aparece la dimensión extra, empecemos por las cuerdas gluónicas residentes en la frontera. Su grosor está relacionado con el grado de dispersión de sus gluones por el espacio. Cuando se calcula la interacción de estas cuerdas entre sí en la frontera del

## UNA DIMENSION MAS O MENOS

La teoría holográfica describe la equivalencia entre los quarks y gluones que interaccionan en la frontera de un espaciotiempo de anti-De Sitter por una parte, y, por la otra, las partículas que residen en el interior del espacio, interior con una dimensión más que la frontera.

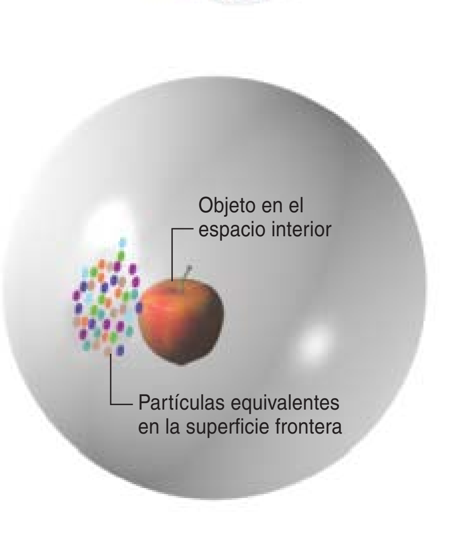
Los quarks y gluones se unen, sobre la superficie esférica del anti-De Sitter, para formar cuerdas de varios grosores. Según la interpretación holográfica, esas cuerdas representan partículas elementales (que también son cuerdas) cuya distancia a la frontera corresponde al grosor de la cuerda de la frontera.

Estado de cuerda en la frontera

Estado equivalente en el interior

La distancia hacia el interior es proporcional al grosor de la cuerda en la frontera

Nubes de quarks y gluones en la superficie de la frontera describen, pues, objetos complejos equivalentes —la manzana de la figura— del interior. La ventaja de la teoría holográfica consiste en que los objetos del interior se hallan sujetos a gravedad, aun cuando no exista una interacción gravitatoria genuina sobre la superficie.




ALFRED T. KAMAJIAN

espaciotiempo de anti-De Sitter, se obtiene un resultado extraño: dos cuerdas de diferente grosor apenas interaccionan entre sí. Vendría a ser como si se hallaran separadas espacialmente. Se puede reinterpretar el grosor de la cuerda como una nueva coordenada espacial que se aleja de la frontera.

Así, una cuerda delgada en la frontera es como una cuerda cercana a la frontera, mientras que una cuerda gruesa en la frontera sería una cuerda alejada de la frontera (*véase el recuadro* "Una dimensión más o menos"). La coordenada extra es precisamente la coordenada necesaria para describir el movimiento en el espaciotiempo de anti-De Sitter tetradimensional. Desde la perspectiva de un observador en el espaciotiempo, cuerdas de diferente grosor en la frontera aparecerán como cuerdas (todas ellas delgadas) en distintas posiciones radiales. El número de colores en la frontera determina el tamaño del interior (el radio de la esfera de Escher). Para abarcar un espaciotiempo de la magnitud del universo visible, la teoría debe contar con alrededor de $10^{60}$ colores.

Resulta que un tipo de cadena de gluones se comporta en el espaciotiempo tetradimensional del mismo modo que el gravitón, la partícula cuántica fundamental de gravedad. Según esta descripción, la gravedad de cuatro dimensiones es un fenómeno emergente, que surge de interacciones de partículas en un mundo tridimensional carente de gravedad. La presencia de gravitones no debería sorprendernos: desde 1974 se sabe que la teoría de cuerdas origina siempre gravedad cuántica. Las cuerdas formadas por gluones no son la excepción, pero la correspondiente gravedad opera en un espacio con una dimensión más.

Por consiguiente, la correspondencia holográfica no es una nueva y excéntrica hipótesis más acerca de una teoría cuántica de la gravedad, sino un nexo fundamental entre la teoría de cuerdas, el enfoque más estudiado de la gravedad cuántica, y las teorías de quarks y gluones, piedras angulares de la física de partículas. La teoría holográfica parece iluminar además esas ecuaciones exactas de la teoría de cuerdas que desde hace tanto se nos escapan. La teoría de cuerdas se creó a finales del decenio de 1960 para describir las interacciones fuertes, pero se abandonó, en lo que se refería a su propósito original, al aparecer la teoría de la cromodinámica. La correspondencia entre la teoría de cuerdas y la cromodinámica indica que aquellos primeros esfuerzos no andaban del todo desencaminados; las dos descripciones son diferentes caras de la misma moneda.

Variando la teoría cromodinámica, efectuando cambios de detalle de las interacciones entre las partículas de la frontera, se obtiene un surtido de teorías en el interior: las hay sólo con fuerzas gravitatorias, o con la gravedad más alguna fuerza extra, como la electromagnética, y así sucesivamente. Por desgracia, no conocemos aún ninguna teoría de frontera que dé lugar a una teoría interior que incluya justo las cuatro fuerzas que observamos en nuestro universo.

Conjeturé que la correspondencia holográfica podría ser válida para una teoría específica (una cromodinámica simplificada en una frontera tetradimensional del espacio-tiempo) en 1997. Mi propuesta despertó de inmediato un gran interés entre los teóricos de cuerdas. Desde entonces, muchos han contribuido a explorar la conjetura y a generalizarla a otras dimensiones y otras teorías cromodinámicas; las pruebas indirectas que la respaldan no han cesado de aumentar. Pero no se ha conseguido todavía la demostración rigurosa de ejemplo alguno; las matemáticas resultan demasiado difíciles.

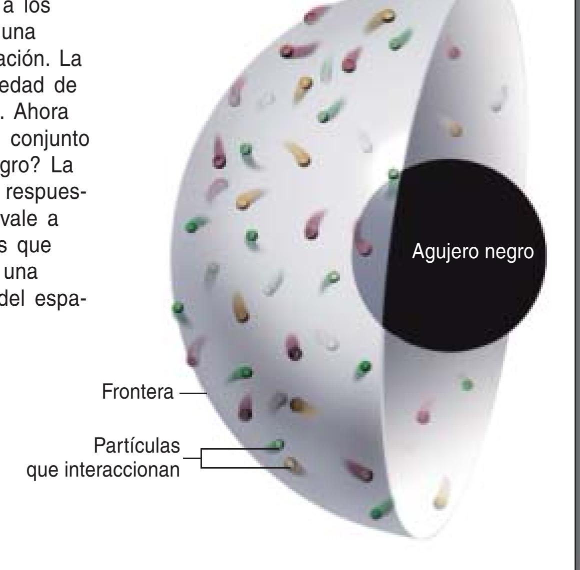
## Misterios de los agujeros negros

¿En qué medida ayuda la descripción holográfica de la gravedad a explicar ciertos aspectos de los agujeros negros? Se cree que los agujeros negros emiten radiación de Hawking, así llamada en honor de quien lo predijo, Stephen W. Hawking, de la Universidad de Cambridge. Esa radiación sale de los agujeros con una temperatura específica. La mecánica estadística explica la temperatura de todos los sistemas físicos ordinarios a partir del movimiento de los constituyentes microscópicos. Se aplica a un vaso de agua o al Sol. Pero, ¿y a un agujero negro? Para entender su temperatura, necesitaríamos saber cuáles son los constituyentes microscópicos del agujero negro y cómo se comportan. Sólo una teoría de la gravedad cuántica podría enseñárnoslo.

Algunos aspectos de la termodinámica de agujeros negros han levantado dudas acerca de si una teoría cuántica de la gravedad es siquiera factible. Daba la impresión de que quizá fallase la mecánica cuántica misma, debido a lo que sucede en los agujeros negros. Pero ahora

## LOS AGUJEROS NEGROS

Stephen Hawking razonó en 1973 que los agujeros negros, a los que se les podía atribuir una temperatura, emitían radiación. La temperatura es una propiedad de un conjunto de partículas. Ahora bien, ¿en qué consiste el conjunto que define un agujero negro? La teoría holográfica da una respuesta: un agujero negro equivale a un enjambre de partículas que interaccionan entre sí en una superficie, una "frontera" del espaciotiempo.




ALFRED T. KAMAJIAN

sabemos, gracias a la teoría de la frontera, que la mecánica cuántica permanece intacta ante los agujeros negros del espaciotiempo de anti-De Sitter. Esos agujeros corresponden a una configuración de partículas en la frontera. El número de estas partículas es muy grande y se encuentran en movimiento; por consiguiente se les puede calcular una temperatura mediante las reglas usuales de la mecánica estadística. El resultado coincide con el que halló Hawking por medios muy diferentes, lo cual indica que la relación entre las dos teorías tiene sentido. Y, sobre todo, la teoría de la frontera obedece las reglas ordinarias de la mecánica cuántica, sin que se produzca incongruencia alguna.

La correspondencia holográfica se ha utilizado también en la dirección opuesta: a partir de las propiedades conocidas de los agujeros negros en el espaciotiempo interior, se ha deducido el comportamiento de quarks y gluones a temperaturas muy elevadas en la frontera. Dam Son, de la Universidad de Washington, y sus colaboradores estudiaron una propiedad, la viscosidad. La viscosidad es pequeña para una sustancia que fluya con facilidad y grande para las melazas. Hallaron que los agujeros negros tienen una viscosidad bajísima, menor que la de cualquier fluido conocido. Por lo tanto, según la equivalencia holográfica, quarks y gluones apenas si deberían ser viscosos a temperaturas elevadas.

En el Colisionador de Iones Pesados Relativistas del Laboratorio Nacional de Brookhaven se han venido produciendo choques de núcleos de oro a energías muy elevadas. Un análisis provisional de estos experimentos indica que las colisiones creaban un fluido con una viscosidad muy baja. Aunque Son y sus colaboradores estudiaron una versión simplificada de la cromodinámica, parecen haber dado con una propiedad del mundo real. ¿Quiere ello decir que el colisionador de iones de Brookhaven está creando pequeños agujeros negros pentadimensionales? Es demasiado pronto para decirlo, tanto por lo que se refiere a los experimentos como a la teoría. (No habría que temer nada de esos diminutos agujeros negros: se evaporan con la rapidez con que se forman, y "viven" en cinco dimensiones, no en nuestro mundo tetradimensional.)

Quedan pendientes muchas cuestiones sobre las teorías holográficas. En particular, los resultados expuestos aquí, ¿valdrían, no ya en un espacio de anti-De Sitter, sino en un universo como el nuestro? Un aspecto crucial del espacio de anti-De Sitter es su frontera, donde el tiempo está bien definido, una frontera que ha existido y existirá siempre. Un universo en expansión, como el nuestro, que viene de una gran explosión, no tiene una frontera así. En consecuencia, no queda claro cómo se definiría una teoría holográfica para nuestro universo; no existe un lugar apropiado donde poner el holograma.

Con todo, cabe sacar una lección importante de la conjetura holográfica. La gravedad cuántica, que tanta perplejidad ha causado durante años, resulta, en ciertas circunstancias, muy simple si encontramos las variables adecuadas. Ojalá demos pronto con una descripción simple de la gran explosión.

## El autor

**Juan Maldacena** es profesor de la Escuela de Ciencias Naturales, en el Instituto de Estudios Avanzados de Princeton. Perteneció al departamento de física de la Universidad de Harvard de 1997 a 2001.

## Bibliografía complementaria

ANTI–DE SITTER SPACE AND HOLOGRAPHY. Edward Witten en *Advances in Theoretical and Mathematical Physics*, vol. 2, págs. 253–291; 1998.

GAUGE THEORY CORRELATORS FROM NON-CRITICAL STRING THEORY. S. Gubser, I. Klebanov y A. Polyakov en *Applied Physics Letters* B, vol. 428, págs. 105-114; 1998.

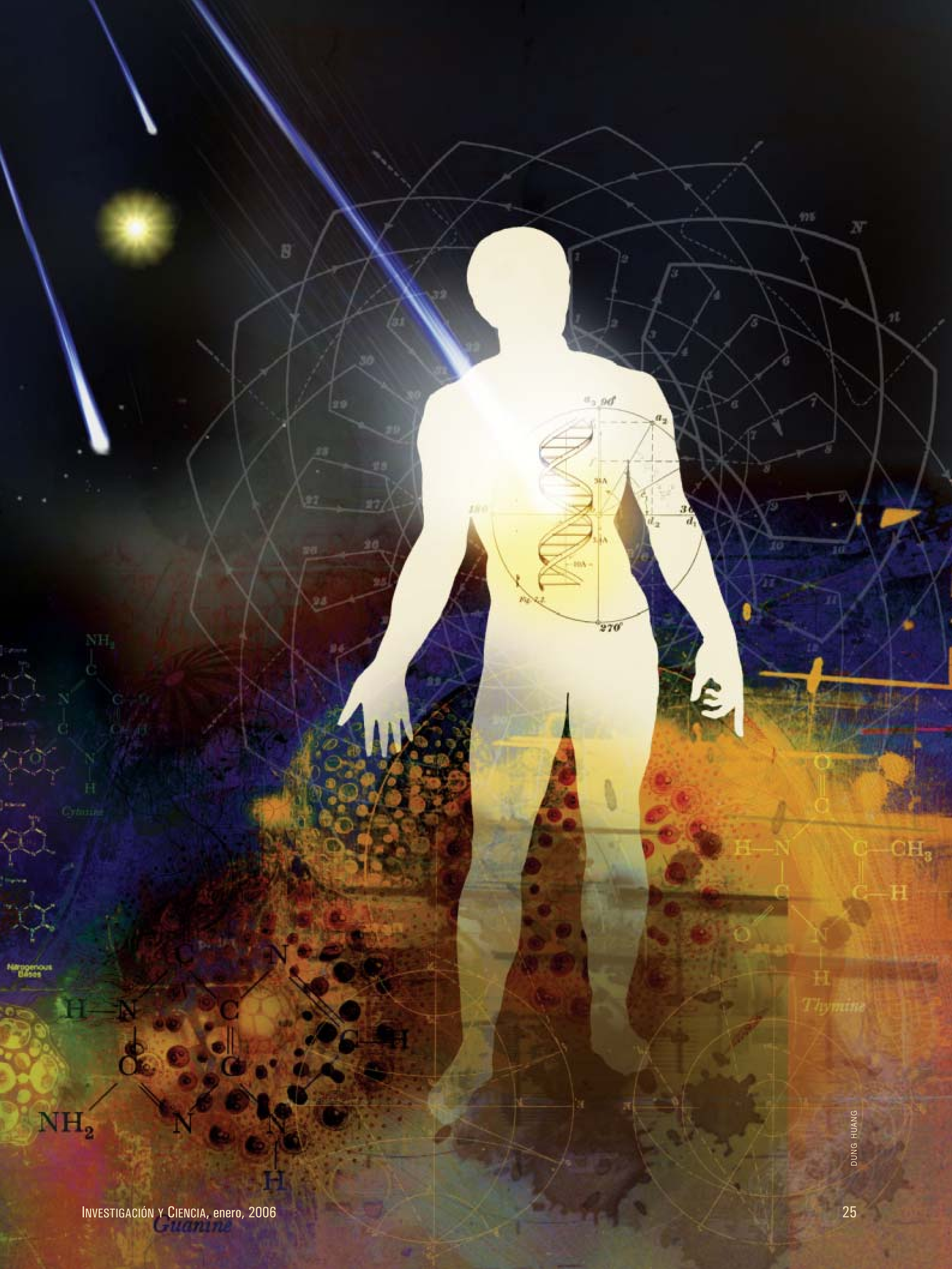
LA TEORÍA M. Michael J. Duff en *Investigación y Ciencia*, n.º 259, abril 1998.

THE ELEGANT UNIVERSE. Brian Greene. W. W. Norton and Company, 1999.

# ¿Vino de otro mundo la vida?

Torna la hipótesis de la panespermia.
¿Hubo microorganismos transportados por meteoritos?

David Warmflash y Benjamin Weiss




DUNG HUANG

Durante largo tiempo se había venido admitiendo que la vida en la Tierra constituía un fenómeno local. De acuerdo con la hipótesis más extendida, las células vivas primitivas surgieron de la evolución química en nuestro planeta, hace miles de millones de años, en un proceso de abiogénesis. La posibilidad de que las células, o sus precursores, llegaran del espacio pertenecía al reino de la fantasía científica. Pero los avances logrados en el curso de los últimos diez años abonan la idea de que la biosfera de nuestro planeta habría surgido de una semilla extraterrestre.

Sabemos que en las primeras etapas de la historia de nuestro sistema solar habrían existido numerosos mundos con agua líquida, el ingrediente esencial para la vida tal y como la conocemos. Datos recientes obtenidos de las exploraciones que la NASA ha realizado en Marte corroboran las antiguas sospechas: el agua fluyó alguna vez por el planeta rojo, al menos de forma intermitente. No es descabellado, pues, pensar que la vida existió en Marte largo tiempo atrás y que quizá continúa allí. La vida pudo haberse desarrollado también en Europa, satélite de Júpiter (el cuarto en razón del tamaño), que parece albergar agua líquida bajo su helada superficie. El mayor satélite de Saturno, Titán, abunda en compuestos orgánicos; habida cuenta de las temperaturas gélidas de dicha luna, la posibilidad de hallar formas de vida allí es escasa, pero no debe descartarse. La vida podría haberse desarrollado incluso en el tórrido Venus. Aunque la superficie venusiana está sometida a una temperatura y presión atmosférica excesivas para ser habitable, el planeta podría haber albergado vida microscópica en las capas altas de la atmósfera. Además, puede que en la superficie de Venus no hayan reinado siempre esas condiciones durísimas. Quizá Venus presentara antaño un ambiente similar al de la Tierra primitiva.

Por otra parte, la extensión del espacio interplanetario no constituye la barrera infranqueable que aparenta. En el curso de los últimos veinte años se ha descubierto, a partir de la composición de los gases atrapados en ciertas rocas, que una treintena larga de meteoritos hallados en la Tierra proceden de la corteza de Marte. Al propio tiempo, se han hallado organismos aptos para sobrevivir en el interior de tales meteoritos, al menos durante un viaje corto. Aunque ello no significa que fueran los mismos organismos que viajaron, demuestra que otros podrían haberlo hecho. La vida habría aparecido en Marte y luego venido a la Tierra, o viceversa. Los expertos estudian ahora con tenacidad el transporte interplanetario de materiales biológicos para averiguar si el viaje pudo haber ocurrido alguna vez. Estos trabajos arrojarán nueva luz sobre algunas cuestiones candentes: ¿Dónde y cómo surgió la vida? ¿Caben otras formas de vida? ¿Hay vida en alguna otro lugar del universo?

## De la filosofía al laboratorio

A los primeros filósofos, la creación de vida a partir de materia inerte les parecía algo tan mágico, exclusivo de las deidades, que algunos optaron por suponer que las formas vivas llegaron a la Tierra procedentes de otro lugar. Anaxágoras, filósofo griego de hace 2500 años, formuló la hipótesis de la "panespermia" ("semillas por doquier"). De acuerdo con la misma, la vida, todas las cosas en realidad, surgieron de la combinación de semillas sutiles y dispersas por el cosmos. En la era moderna, Lord Kelvin, Svante Arrhenius y Francis Crick, entre otros, han abogado por formas diversas de panespermia. Aunque la proponen también otros autores de menos respetabilidad, se trata de una idea que no podemos ignorar a la hora de estudiar la distribución y evolución de la vida en el universo y cómo ésta apareció sobre la Tierra.

En su formulación actual, la hipótesis de la panespermia se centra en los medios empleados por el material biológico para alcanzar nuestro planeta, no en el propio origen de la vida. Donde quiera que empezara, la vida surgió de materia inerte. La abiogénesis pasó del dominio filosófico a la experimentación científica durante los años cincuenta del siglo pasado, cuando Stanley L. Miller y Harold C. Urey, de la Universidad de Chicago, demostraron que los aminoácidos y otras moléculas de importancia biológica se generaban a partir de compuestos simples que, se suponía, existieron en la Tierra primitiva. Ahora se cree que también las moléculas de ácido ribonucleico (ARN), cruciales para el desarrollo de la vida, se ensamblaron a partir de componentes más elementales.

En las células actuales, moléculas especializadas de ARN participan en la síntesis de las proteínas. Algunos ácidos ribonucleicos actúan de mensajeros entre los genes (hechos de ácido desoxirribonucleico, o ADN) y los ribosomas (las fábricas de proteínas de la célula). Otros ARN transportan aminoácidos (los constituyentes de las proteínas) a los ribosomas, que a su vez contienen otra clase de ARN. Los ARN trabajan a la par con enzimas que catalizan la unión de los aminoácidos, pero los ARN ribosómicos realizan la etapa crucial de la síntesis proteica por sí mismos. Durante las primeras fases de la evolución de la vida, las enzimas pudieron haber sido ARN, no proteínas. Puesto que estas enzimas de ARN habrían fabricado las primeras proteínas sin la existencia previa de enzimas proteínicas, la abiogénesis escapa del viejo problema sobre la prioridad del huevo o la gallina, al que se le había atado con anterioridad. Un sistema prebiótico de ARN y proteínas habría desarrollado, andando el tiempo, la capacidad de replicar sus constituyentes moleculares, de una forma basta en un co-


## Resumen/Vida llegada del espacio

- Según la hipótesis de la panespermia, las células o sus precursores habrían aparecido en otro planeta o satélite hace miles de millones de años y viajado a la Tierra transportados por un meteorito.
- Una pequeña fracción de las rocas expulsadas de Marte por impactos de asteroides o cometas habrían llegado a la Tierra en unos pocos años.
- Para evaluar la viabilidad de la panespermia, los expertos estudiarán si los microorganismos sobreviven a un viaje interplanetario.

mienzo, para ir adquiriendo eficacia creciente.

Esta nueva concepción del origen de la vida ha obligado a replantearse el debate científico sobre la panespermia. Ya no se discute si los primeros microorganismos surgieron en la Tierra o llegaron del espacio. Durante los comienzos caóticos del sistema solar, nuestro planeta estuvo sometido a un intenso bombardeo de meteoritos que contenían compuestos orgánicos simples. La Tierra joven pudo haber recibido también moléculas de mayor complejidad con funciones enzimáticas; moléculas que, si bien prebióticas, formaban parte de un sistema que podía conducir a la vida. Tras aterrizar en un medio adecuado, éstas habrían continuado evolucionando hasta formar células vivas. Cabe, pues, un escenario intermedio en el que la vida hundiera sus raíces en la Tierra y en el espacio. Pero, ¿cuáles fueron las etapas que condujeron al desarrollo de la vida y dónde se dieron? Y, una vez la vida arraigó, ¿hasta dónde se extendió?

Los investigadores acostumbraban centrarse en la plausibilidad de la idea de panespermia. Han dado un paso al frente, para calcular la probabilidad de que los materiales biológicos realizaran el viaje a la Tierra desde otros planetas y satélites. Para iniciar el viaje interplanetario, los materiales (rocas y partículas de polvo) habrían sido expulsados de su planeta de origen tras el impacto de un cometa o un asteroide. Durante el viaje espacial, el campo gravitatorio de otro planeta o de un satélite los habría capturado. Luego, habrían decelerado hasta caer hacia la superficie cruzando la atmósfera, si la hubiera.

Transferencias de ese tipo ocurren con frecuencia por todo el sistema solar, aunque para el material expulsado resulta más fácil viajar desde los cuerpos más alejados del Sol hacia los más cercanos y terminar en un objeto de mayor masa. De hecho, las simulaciones realizadas por Brett Gladman, de la Universidad de Columbia Británica, sugieren que la masa transportada de la Tierra a Marte es muy inferior a la transferida de Marte a la Tierra. El escenario panespérmico más estudiado se basa,

## EL EXPRESO INTERPLANETARIO

A una cadencia de pocos millones de años, un asteroide o un cometa choca contra Marte con la energía suficiente para hacer que material rocoso escape de la gravedad del planeta rojo y, con el tiempo, llegue a la Tierra. Si la vida evolucionó en Marte hace miles de millones de años, pudo darse el fenómeno de que unas rocas portadoras de material biológico hicieron el viaje interplanetario con celeridad tal, que trasplantaron las semillas extraterrestres.

Incluso en los impactos más violentos, algunas rocas y partículas de polvo cercanas a la superficie de Marte se expulsan del planeta sin sufrir calentamientos que pondrían en peligro la vida de los microorganismos “polizones”.



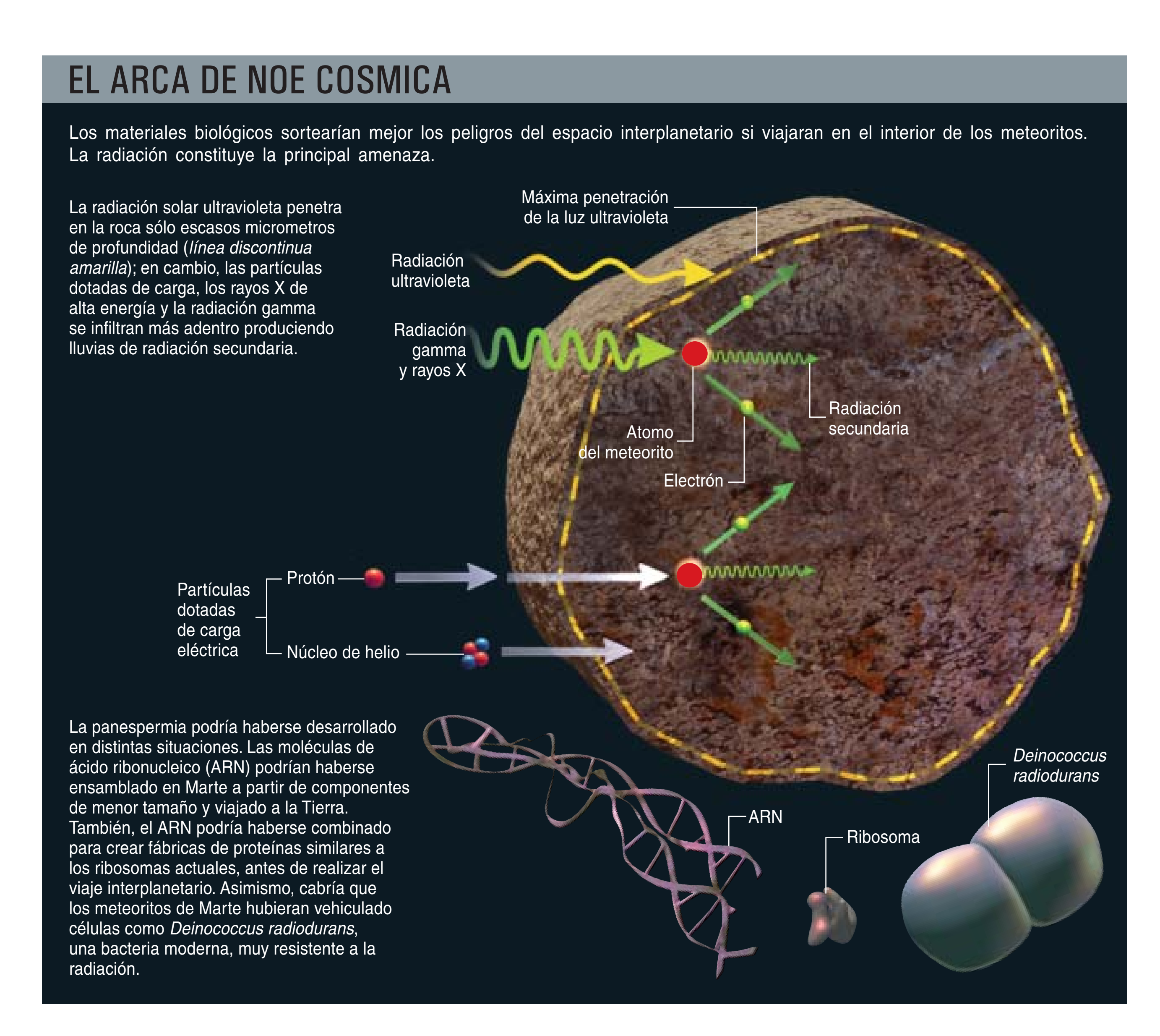
La mayoría de las rocas que alcanzan la Tierra pasan largos períodos en el espacio. El meteorito marciano ALH84001 (*arriba*) viajó durante 15 millones de años. Pero uno de cada 10 millones de objetos llega a la Tierra en menos de un año, minimizando la exposición a la radiación interplanetaria.

La entrada en la atmósfera terrestre calentaría (debido a la fricción) la superficie del meteorito, pero no su interior. Cualquier microorganismo sobreviviría dentro de la roca. Las partículas de polvo se frenan en la atmósfera alta de la Tierra, evitando así el calentamiento.

ALFRED T. KAMAJIAN; CENTRO ESPACIAL JOHNSON DE LA NASA (*meteorito ALH84001*)

## EL ARCA DE NOE COSMICA

Los materiales biológicos sortearían mejor los peligros del espacio interplanetario si viajaran en el interior de los meteoritos. La radiación constituye la principal amenaza.




La radiación solar ultravioleta penetra en la roca sólo escasos micrometros de profundidad (*línea discontinua amarilla*); en cambio, las partículas dotadas de carga, los rayos X de alta energía y la radiación gamma se infiltran más adentro produciendo lluvias de radiación secundaria.

La panespermia podría haberse desarrollado en distintas situaciones. Las moléculas de ácido ribonucleico (ARN) podrían haberse ensamblado en Marte a partir de componentes de menor tamaño y viajado a la Tierra. También, el ARN podría haberse combinado para crear fábricas de proteínas similares a los ribosomas actuales, antes de realizar el viaje interplanetario. Asimismo, cabría que los meteoritos de Marte hubieran vehiculado células como *Deinococcus radiodurans*, una bacteria moderna, muy resistente a la radiación.

ALFRED T. KAMAJIAN

pues, en el transporte de microorganismos, o sus precursores, de Marte a la Tierra.

Las simulaciones de impactos de asteroides y cometas en Marte indican que los materiales salen lanzados en múltiples direcciones. Para Gladman y sus colaboradores, cada pocos millones de años Marte sufre un impacto de violencia suficiente para eyectar rocas que, con el tiempo, alcanzarían la Tierra. El viaje interplanetario suele ser bastante largo: gran parte de la casi tonelada de rocas marcianas que aterrizan en la Tierra anualmente ha pasado varios millones de años en el espacio. Sólo una diminuta fracción (una de cada 10 millones) habrá permanecido menos de un año en el espacio. A los tres años del impacto, han completado el viaje Marte-Tierra unas 10 rocas del tamaño de un puño con un peso superior a los 100 gramos. Guijarros y partículas de polvo tienden a realizar viajes interplanetarios con mayor rapidez; con rocas, sin embargo, esos recorridos menudean menos.

¿Sobrevivirían las entidades biológicas a estos viajes? Analicemos primero si los microorganismos resistirían la eyección desde el cuerpo celeste progenitor del meteorito. En el laboratorio se ha observado, a través de ensayos de choque, que ciertas cadenas de bacterias sobreviven a las aceleraciones y sacudidas (cambios de aceleración) que sufrirían en una típica eyección de altas presiones en Marte. Resulta de vital importancia, no obstante, que durante el impacto y la expulsión los meteoritos no se calienten hasta el punto de destruir el material biológico que portan.

En un principio se creyó que cualquier material expulsado con una velocidad superior a la velocidad de escape de Marte terminaría, si no convertido en vapor, fundido del todo. A raíz del posterior descubrimiento de meteoritos totalmente intactos (sin fundir) procedentes de la Luna y de Marte, se desechó esa idea. H. Jay Melosh, de la Universidad de Arizona, calculó que un pequeño porcentaje de las rocas eyectadas serían expulsadas de Marte sin sufrir ningún calentamiento. Según Melosh, cuando la onda de presión que, debida al impacto, se propaga del interior al exterior alcanza la superficie del planeta, lo hace con una diferencia de fase de 180 grados, lo que cancela la presión en una fina capa de rocas justo por debajo de la superficie. Dado que esta capa apenas sufre

compresión, mientras que las capas interiores se hallan sometidas a una enorme presión, las rocas cercanas a la superficie se expulsan a grandes velocidades y sin sufrir apenas deformación.

¿Qué decir de la capacidad de los microorganismos de sobrevivir a la entrada en la atmósfera terrestre? Edward Anders, adscrito por entonces al Instituto Enrico Fermi de la Universidad de Chicago, demostró que las partículas interplanetarias se frenan en la atmósfera alta de la Tierra, evitando así el calentamiento. Los meteoritos, en cambio, sufren una fricción fortísima: su superficie se funde cuando atraviesan la atmósfera. Pero el pulso térmico tiene tiempo de penetrar unos milímetros meteorito adentro, de forma que los organismos encerrados en la profundidad de la roca sobrevivirían.

En el curso de los últimos cinco años, uno de los autores (Weiss) ha venido analizando con sus colaboradores dos tipos de meteoritos marcianos: los nakhlites, un conjunto de rocas expulsadas de Marte por un impacto cometario o de asteroide hace unos 11 millones de años, y ALH84001, que abandonó el planeta rojo cuatro millones de años antes. (ALH84001 se hizo famoso en 1996, cuando un grupo de científicos liderados por David McKay, del Centro Espacial Johnson de la NASA, anunció el hallazgo de trazas de microorganismos fósiles que recordaban a las bacterias terrestres. Un decenio después continúa el debate sobre si este meteorito contiene o no huellas de vida marciana.)

A partir del estudio de las propiedades magnéticas de los meteoritos y la composición de los gases atrapados dentro de éstos, el equipo de Weiss halló que ALH84001, y al menos dos de los siete nakhlites descubiertos hasta la fecha, apenas se habían calentado unos pocos cientos de grados Celsius desde que formaron parte de la superficie marciana. Es más, el hecho de que los nakhlites sean rocas casi prístinas, inalteradas por los efectos de las ondas de choque de altas presiones, significa que el impacto en Marte no elevó su temperatura por encima de los 100 grados centígrados.

No todos, pero sí buena parte de los procariotas terrestres (organismos unicelulares simples como las bacterias, cuyo núcleo carece de membrana) y los eucariotas (organismos con núcleos bien definidos) sobrevivirían dentro de ese intervalo de temperaturas. Este resultado ofreció la primera prueba experimental de que los materiales viajarían de planeta a planeta sin experimentar esterilización térmica en ningún momento, desde la eyección hasta el aterrizaje.

## El problema de la radiación

Con todo, para que la panespermia resulte viable los microorganismos deben sobrevivir no sólo a la expulsión del planeta de origen y la entrada en la atmósfera del cuerpo de llegada, sino superar también el viaje interplanetario. Los meteoroides y las partículas de polvo estarían expuestos al espacio vacío, a temperaturas extremas y a varios tipos de radiación. La de mayor peligro para la vida por ellos portada sería la luz solar ultravioleta (UV) de alta energía, que rompe los enlaces que unen los átomos de carbono de las moléculas orgánicas. Pero no resulta complicado protegerse de esa radiación: bastan unas micras de material opaco para resguardar a las bacterias.

Un proyecto europeo realizado en las instalaciones que la NASA utiliza para el estudio de exposiciones de larga duración (“Long Duration Exposure Facility”, o LDEF, un satélite desplegado por la lanzadera espacial en 1984 y rescatado de su órbita seis años después) demostró que con una fina capa de aluminio se podía proteger de la radiación UV a esporas de la bacteria *Bacillus subtilis*. De las esporas protegidas por el aluminio, aunque expuestas al vacío y a las temperaturas extremas del espacio, un 80 por ciento sobrevivió (se reanimaron como células bacterianas activas al final de la misión). En cuanto a las esporas que no estaban protegidas por el aluminio y, por tanto, quedaban a merced de la radiación UV directa del Sol, la mayoría se destruyeron. No todas, sin embargo: una de cada diez mil permaneció viable (la presencia de sustancias como la glucosa y las sales aumentaron la tasa de supervivencia). Incluso en cuerpos de las dimensiones de una partícula de polvo, la radiación solar ultravioleta no tendría por qué esterilizar a una colonia microbiana entera. En el interior de un cuerpo de mayor tamaño (un guijarro, por ejemplo), la protección frente a la radiación ultravioleta sería todavía mayor.

Este estudio de las radiaciones se llevó a cabo en una órbita baja terrestre, dentro de la protección del campo magnético de nuestro planeta. Por tanto, los resultados nada dicen sobre los efectos de las partículas interplanetarias dotadas de carga que no atraviesan la magnetosfera de la Tierra. De vez en cuando, en el Sol se registran estallidos que producen iones y electrones de alta energía; además, las partículas dotadas de carga constituyen una de las componentes principales de la radiación cósmica galáctica que bombardea sin cesar el sistema solar. Proteger a los organismos de radiaciones tan energéticas como los rayos gamma entraña mayor complejidad que apantallarlos ante la radiación ultravioleta. Una capa de roca de sólo unos micrometros de espesor bloquea la radiación ultravioleta. Sin embargo, a mayor escudo, mayor es la dosis de otros tipos de radiación, por una razón clara: la interacción entre partículas dotadas de carga y fotones de alta energía, por un lado, y material rocoso del escudo, por otro, produce una auténtica lluvia de radiación secundaria en el interior del meteorito.

Esa lluvia alcanzaría a cualquier microorganismo del interior de la roca, salvo que ésta midiera dos o más metros de diámetro. Ahora bien, según hemos avanzado, ese tipo de rocas no suelen emprender viajes interplanetarios rápidos. En consecuencia, además de la protección ultravioleta, importa sobremanera la resistencia del microorganismo a todos los componentes de la radiación espacial y la celeridad con la que el meteorito portador se desplaza de planeta a planeta. Cuanto más corto sea el viaje, menor será la dosis de radiación y, por tanto, mayor el índice de supervivencia.

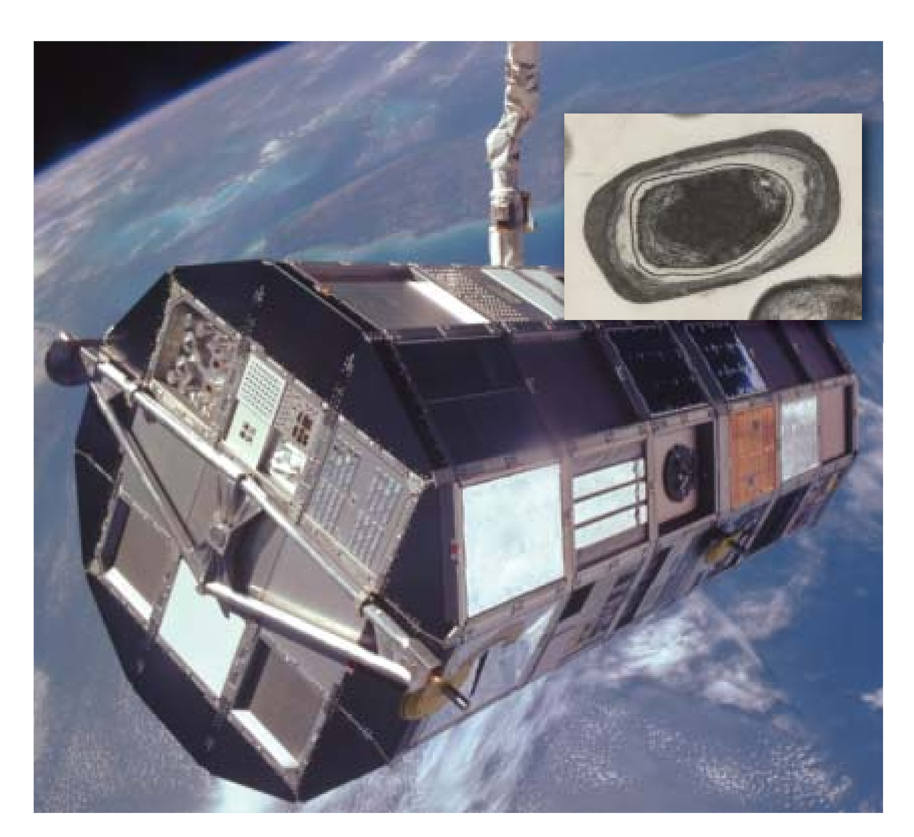
En términos de resistencia a la radiación, *B. subtilis* es bastante robusta. *Deinococcus radiodurans*, una bacteria que Arthur W. Anderson descubrió en los años cincuenta del siglo pasado, lo es todavía más: sobrevive a las dosis de radiación que se aplican para esterilizar los productos alimen-

ticios y prospera incluso en el interior de los reactores nucleares. Los mismos mecanismos celulares que reparan el ADN de *D. radiodurans* fabrican paredes celulares extragruesas, que protegen a la célula de la radiación, a la vez que mitigan los efectos de la deshidratación. En teoría, si los organismos con estas propiedades se hallaran incluidos en un material catapultado desde Marte de la forma en la que los nakhlites y ALH84001 lo fueron (es decir, sin sufrir un calentamiento excesivo), una fracción de los mismos permanecería viable tras viajar por el espacio interplanetario durante varios años, quizá decenios.

Pero no se ha investigado el período de supervivencia de organismos activos, esporas o moléculas orgánicas complejas más allá de la magnetosfera terrestre. Los experimentos, que se basarían en introducir los materiales biológicos en simuladores meteoríticos sometidos al entorno del espacio interplanetario, se realizarían en la superficie de la Luna.

De hecho, se llevaron muestras biológicas a bordo de las misiones Apollo en el marco de un estudio preliminar europeo sobre efectos de las radiaciones. Sin embargo, la misión más longeva no duró más de 12 días; las muestras permanecieron en todo momento dentro de la nave, sin quedar expuestas a la radiación espacial. En el futuro, los simuladores meteoríticos se instalarían en la superficie lunar o se lanzarían en trayectorias interplanetarias durante varios años, antes de traerlos de vuelta a la Tierra para analizarlos en el laboratorio. (Hablamos de posibilidades hoy en estudio.)

Sí se ha acometido el proyecto MARIE ("Martian Radiation Environment Experiment"), un estudio a largo plazo de las condiciones de radiación en Marte. Lanzado por la NASA en 2001 a bordo de la nave *Mars Odyssey*, el dispositivo MARIE mide la dosis de rayos cósmicos galácticos y de partículas energéticas solares, conforme el satélite orbita alrededor del planeta rojo. Aunque MARIE no transporta material biológico, sus sensores operan en el rango de radiación más dañino para el ADN.



El LDEF ("Long Duration Exposure Facility"), ingenio que la NASA utiliza para el estudio de exposiciones de larga duración, puso en órbita esporas de la bacteria *Bacillus subtilis* (*inserto*) durante seis años. Se comprobó que una fina capa de aluminio era suficiente para protegerlas de la radiación ultravioleta dañina, permitiendo que el 80 por ciento de las mismas sobreviviera.

CENTRO DE INVESTIGACION LANGLEY DE LA NASA; TONY BRAIN *Photo Researchers, Inc.* (*inserto*)

## Futuras investigaciones

En teoría, la panespermia resulta viable. Algunos de los aspectos más importantes de la hipótesis han pasado de la validez teórica a la confirmación experimental. El estudio de los meteoritos muestra que se ha transferido material de un planeta a otro en el transcurso de la historia del sistema solar y que este proceso se sigue produciendo a un ritmo conocido. Es más, los análisis demuestran que una fracción considerable de microorganismos en el interior de la materia eyectada de planetas como Marte sobreviviría a la expulsión hacia el espacio y a la entrada en la atmósfera terrestre.

Otros aspectos de la hipótesis panespérmica, en cambio, son de difícil comprobación. Para determinar si los organismos resistentes a la radiación (*B. subtilis* y *D. radiodurans*) sobrevivirían a un viaje interplanetario, se requieren más datos. Y aunque ello se demostrara, tampoco probaría que así hubiera sucedido en el caso de la biosfera de la Tierra, puesto que los experimentos se realizan con formas de vida terrestre actuales. Los organismos de hace miles de millones de años podrían haber sobrevivido con mayor éxito, o menor.

Además, es imposible cuantificar la probabilidad de que la vida exista o haya existido alguna vez en planetas distintos de la Tierra. Los conocimientos sobre el origen de cualquier forma de vida (incluida la terrestre), todavía demasiado escasos, no permiten extraer conclusiones sólidas acerca de la probabilidad de que la abiogénesis haya sucedido en otro mundo. Dadas las condiciones y los ingredientes adecuados, si la vida podría emerger en cientos de millones de años o en cinco minutos lo ignoramos. Lo único que sabemos con certeza es que hace 2700 millones de años, si no varios cientos de millones de años antes, la vida prosperó en la Tierra.

Por ahora ni podemos cuantificar todas las etapas de la panespermia, ni estimar cuánto material biológico o cuántas células vivas llegaron a la superficie de la Tierra en un

período determinado. Ni siquiera la transferencia de organismos viables garantiza el éxito de la germinación en el planeta que los recibe, sobre todo si ya hay vida anterior.

Caben varias situaciones imaginables. Los microorganismos de Marte llegaron a la Tierra después de que la vida surgiera de forma independiente en nuestro planeta y no lograron reemplazar las especies locales ni coexistir con ellas. La vida marciana encontró en la Tierra un nicho apropiado, que no se ha identificado todavía; de hecho, del total de especies bacteriológicas que habitan nuestro planeta apenas se ha catalogado un pequeño porcentaje; incluso pudiera ser que pervivieran, sin identificar, grupos de organismos carentes de relación genética con la vida terrestre conocida.

Mientras no se descubra vida en otro planeta o satélite, seguiremos ignorando si hubo panespermia y en qué grado. En el supuesto de que las futuras misiones espaciales hallaran vida en el planeta rojo y llegaran a la conclusión de que la bioquímica marciana difiere de la terrestre, quedaría demostrado que la vida terrestre no procede de Marte. Pero si las bioquímicas fueran similares, cabría preguntarse sobre la posibilidad de una fuente común para ambas biosferas. Para abordar esta cuestión, y suponiendo que las formas de vida marcianas utilizaban el ADN para almacenar la información genética, deberían estudiarse las secuencias de nucleótidos. Si las secuencias de ADN marcianas no siguieran el código genético que las células vivas terrestres utilizan para la síntesis de proteínas, la hipótesis panespérmica entre Marte y la Tierra perdería fuerza.

No se agotan ahí las situaciones plausibles. Quizá la vida de Marte utilizara el ARN o una estructura parecida para su replicación. De hecho, podría ser que algunos organismos de la Tierra, aún por descubrir, se ajustaran a esa categoría, en cuyo caso tales criaturas terrestres exóticas se hallarían emparentadas con las formas de vida marcianas.

A modo de resumen: la vida terrestre pudo originarse en el propio planeta, resultar de una semilla biológica procedente del espacio o surgir de una combinación de ambos procesos. Cualquiera de esas situaciones fue posible. La confirmación de una panespermia entre Marte y la Tierra sugeriría que la vida, una vez iniciada, se esparciría con presteza por todo un sistema estelar.

Si, por el contrario, se hallaran organismos marcianos surgidos con independencia de la vida terrestre, ello indicaría que la abiogénesis ocurre con facilidad por todo el cosmos. Es más, podrían compararse organismos terrestres con formas de vida alienígena para elaborar una definición más general de la vida. Por fin, comenzaríamos a entender las leyes de la biología igual que comprendemos las de la física y la química: como propiedades fundamentales de la naturaleza.

## MONITORIZACION DEL ENTORNO MARCIANO

La nave *Mars Odyssey* evalúa los peligros del entorno interplanetario mediante el dispositivo MARIE ("Martian Radiation Environment Experiment"), que mide los rayos cósmicos galácticos y las partículas solares de alta energía conforme el satélite orbita alrededor del planeta rojo.



ALFRED T. KAMAJIAN

### Los autores

**David Warmflash y Benjamin Weiss** han seguido caminos distintos, aunque complementarios, en el estudio del origen extraterrestre de la vida. Astrobiólogo de la Universidad de Houston y del Centro Espacial Johnson de la NASA, Warmflash participa en el desarrollo de métodos de análisis moleculares que faciliten la búsqueda de microorganismos en Marte y en Europa, un satélite de Júpiter. Weiss es profesor de ciencias planetarias en el Instituto de Tecnología de Massachusetts. Ha estudiado varios meteoritos marcianos.

### Bibliografía complementaria

WORLDS IN THE MAKING: THE EVOLUTION OF THE UNIVERSE. Svante Arrhenius. Harper; 1908.

THE STRUCTURAL BASIS OF RIBOSOME ACTIVITY IN PEPTIDE BOND SYNTHESIS. P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P. B. Moore, y T. A. Steitz en *Science*, vol. 289, págs. 878-879; 11 de agosto 2000.

RISKS THREATENING VIABLE TRANSFER OF MICROBES BETWEEN BODIES IN OUR SOLAR SYSTEM. C. Mileikowsky, F. A. Cucinotta, J. W. Wilson, B. Gladman, G. Horneck, L. Lindegren, H. J. Melosh, H. Rickman, M. Valtonen y J. Q. Zheng en *Planetary and Space Science*, vol. 48, tomo 11, págs. 1107-1115; septiembre 2000.

MARTIAN SURFACE PALEOTEMPERATURES FROM THERMOCHRONOLOGY OF METEORITES. D. L. Shuster y B. P. Weiss en *Science*, vol. 309, págs. 594-600; 22 de julio 2005.

ORIGINS OF THE GENETIC CODE: THE ESCAPED TRIPLET THEORY. M. Yarus, J. G. Caporaso y R. Knight en *Annual Review of Biochemistry*, vol. 74, págs. 179-198; julio 2005.

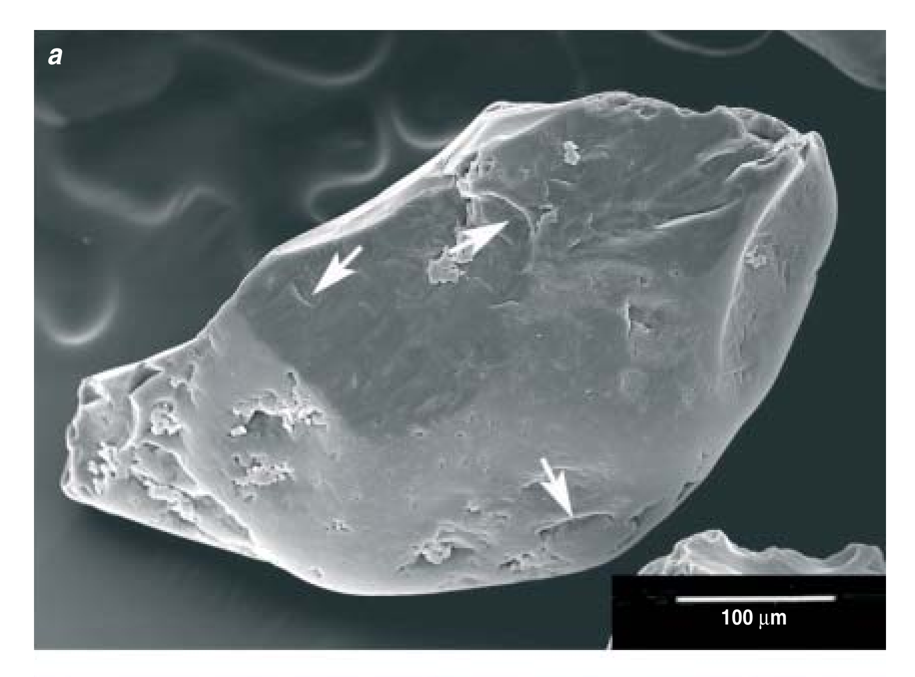
## Cuarzo en los suelos

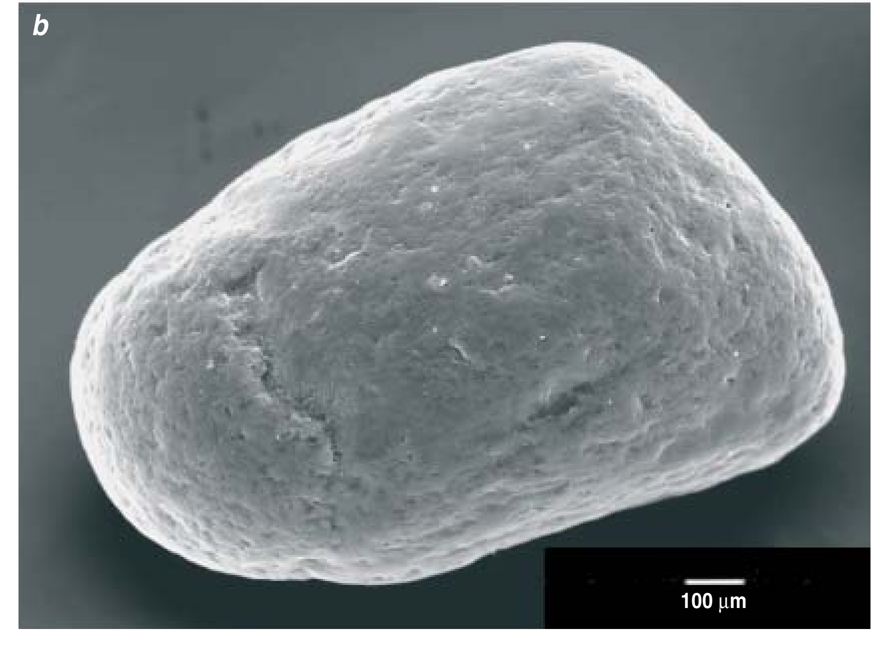
*Huella de los procesos medioambientales*

Cerca de las costas de Almería, ¿existió no hace mucho una playa a 1500 m de altitud, o tal vez había un desierto? ¿Tienen algún grado de semejanza la alta montaña mediterránea y las zonas tropicales? Estas preguntas se pueden responder estudiando el cuarzo de los suelos.

El cuarzo ($SiO_2$) es un mineral importante para la civilización. Una de sus propiedades, la piezoelectricidad, ha dado origen a numerosas innovaciones técnicas. Aporta a la ciencia una información substanciosa, que facilita la clasificación de las rocas y el conocimiento del medio natural. Algunas de sus variedades se emplean en joyería como piedras semipreciosas. Inhalado como polvo puede producir silicosis.

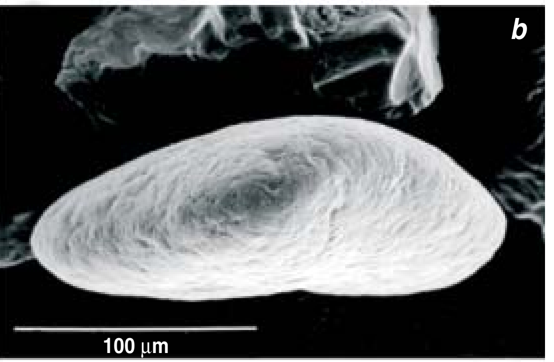
Los procesos que actúan en los medios superficiales de la corteza terrestre esculpen los granos de cuarzo en ella presentes; la corteza está constituida en un 12 % por ese mineral. Adquieren así los granos forma y rasgos de superficie característicos. Con frecuencia, su tamaño final es el de las arenas (50 a 2000 micras, milésimas de milímetro). Por ejemplo, en una playa, el continuo movimiento del agua desgasta los granos porque provoca su mutua fricción y se generan así formas con aristas suavizadas, superficies pulidas y brillantes y marcas mecánicas (*véase la figura 1a*). En un desierto cálido, las partículas de cuarzo se modelan por la abrasión que se produce al golpear unos granos contra otros cuando los arrastra el viento, y también por alteración química; muestran forma redondeada y superficie rugosa (*véase la figura 1b*). Por su dureza (7 en la escala de Mohs), tenacidad y resistencia a la alteración química, el cuarzo mantiene los rasgos de modelado mucho más tiempo que otros minerales, permitiendo, incluso, que un cambio en las condiciones del medio superponga nuevas huellas a las anteriores. Imaginemos que, tal como ha ocurrido durante las glaciaciones, se retira la línea de costas y la playa queda seca e inactiva. Desde ese momento, los granos quedarían sometidos a otro régimen de modelado. En suma, las partículas de cuarzo llevan impresa una valiosa información, a modo de huellas dactilares, que permite identificar y reconstruir su historia.

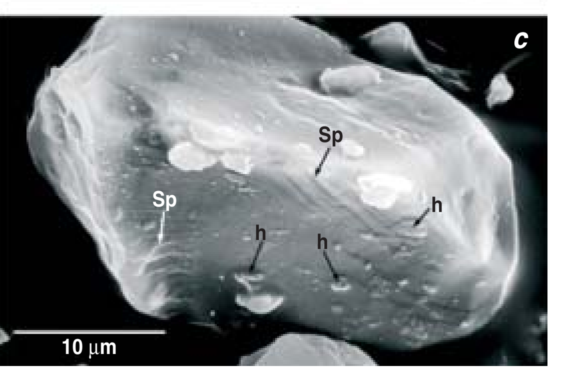


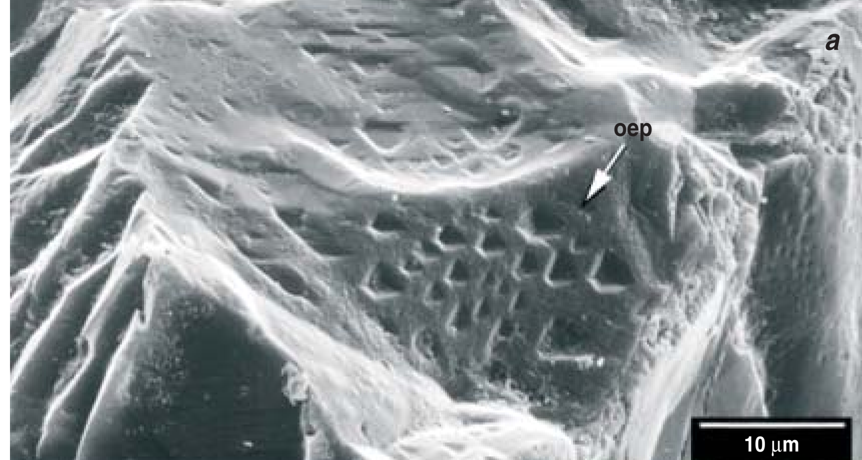

1. Ejemplos de modelado del cuarzo (*tomados con un microscopio electrónico de barrido*): *a*) grano de arena procedente de una playa de la península del Yucatán, las flechas indican marcas mecánicas; *b*) grano de arena procedente del desierto del Sahara (Túnez).

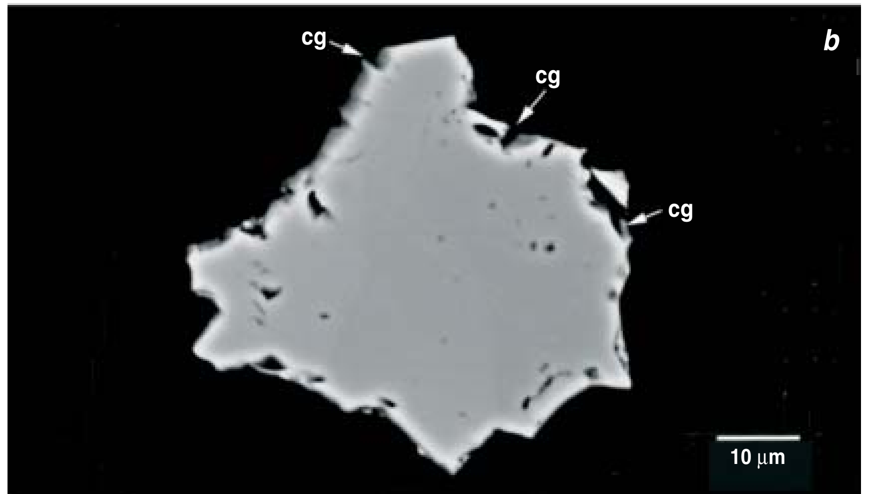



2. Arenas de cuarzo de los suelos de la sierra de Gádor (Almería) (microscopio electrónico de barrido): *a*) grano heredado (*Qz*) con fracturas concoides; *b*) grano eólico, "aerolito". *c*) Grano eólico con modelado de playa. Marcas mecánicas: *h*, orificios de impactos; *Sp*, líneas paralelas y escalones. *Reproducida con permiso de Blackwell Publishing Ltd.*




3. Arenas de cuarzo de suelos del Parque Nacional de Sierra Nevada; *a*) grano con campo de figuras de disolución orientadas (*oep*), en una microfotografía tomada con microscopio electrónico de barrido; *b*) sección de un grano de cuarzo mostrando golfos de corrosión (*cg*), orificios triangulares, etc.; (*imagen de electrones retrodispersados*). *Reproducida con permiso de Elsevier*.

Para estos estudios resulta imprescindible el microscopio electrónico de barrido, acoplado a un sistema de microanálisis de rayos X que garantice que la composición química de los granos observados es $SiO_2$. También se obtiene información mediante las imágenes de electrones retrodispersados, los estudios isotópicos, la catodoluminiscencia, etcétera.

Nuestro grupo investiga en el sur de España el origen de las arenas de cuarzo en suelos formados sobre rocas sedimentarias y metamórficas. No existen muchos trabajos al respecto, posiblemente porque se consideraba que el cuarzo de los suelos mediterráneos era poco informativo. Sin embargo, hemos demostrado con nuevos datos que debe revisarse este supuesto.

Gracias a la información contenida en los granos de cuarzo presentes en los suelos rojos de la sierra de Gádor, cercana a las costas meridionales de Almería, hemos establecido diversos orígenes. Encontramos granos de cuarzo de formas irregulares, aristas vivas y fracturas concoides típicas de este mineral (*véase la figura 2a*), en la roca y en el suelo. Proceden de la alteración-disolución de las rocas que dan origen al suelo (calizas y dolomías); son por tanto granos heredados *in situ*. También tenemos en el suelo, y no en las rocas, granos de forma aerodinámica, con superficie desgastada, característicos de los medios desérticos (*véase la figura 2b*). Han alcanzado el suelo por vía eólica desde las zonas áridas almerienses, desde el norte de Africa o desde ambos. Téngase en cuenta que Africa dista sólo unos 200 km de la sierra de Gádor (recuérdense las frecuentes tormentas cargadas con polvo atmosférico procedentes de Africa que arriban a la península Ibérica). Hemos registrado, además, la presencia de granos de cuarzo con superficies pulidas, típicas del modelado costero (*véase la figura 2c*). También el viento se los aporta a los suelos; el área de procedencia de los granos son las playas mediterráneas almerienses, situadas a unos 25 km de la zona estudiada. Respondemos así una de las preguntas planteadas al principio: es el viento el responsable de la presencia de partículas minerales modeladas en playas o desiertos en nuestros suelos de montaña, sin necesidad de que esos medios hayan existido sobre las cumbres de la sierra de Gádor.

Los procesos ambientales son muchos y complejos. Conocerlos es esencial para la gestión y la conservación del entorno. Se ha considerado

que el medio de superficie de Sierra Nevada exhibe escasa alteración química de las rocas y los suelos; predominarían allí los procesos físicos de fragmentación y de movimiento de materiales por el agua, el viento y la gravedad. Veamos lo que "dice" el cuarzo. En suelos situados entre 1500 y 2000 m de altitud, los cuarzos (*véanse las figuras 3a y 3b*) muestran rasgos de intensa alteración química actual: huellas de disolución de formas piramidales, golfos de corrosión, pérdida de masa intergranular, redondeamiento de bordes, etc. Otro indicio de alteración es la presencia en su composición química de proporciones notables de elementos distintos del silicio o del oxígeno, cuyo contenido se incrementa desde el centro de los granos hacia la periferia (el cuarzo inalterado es un mineral muy puro, formado casi exclusivamente por silicio y oxígeno, sólo superado en pureza por el diamante, el grafito y el hielo). Estos hechos, nunca descritos, acercan los suelos de Sierra Nevada a los tropicales, en los que el cuarzo se disuelve activamente y se altera. Queda, pues, en entredicho el axioma de que el cuarzo es en el medio mediterráneo un mineral inerte.

En la actualidad seguimos avanzando en el conocimiento de las morfologías de los granos de cuarzo presentes en los suelos mediterráneos y de su significado. Detectamos, al menos, trece morfotipos diferentes de granos, con fórmulas distintas de las del cuarzo químicamente puro e inalterado. Nos encontramos, pues, abriendo un libro en cuyas páginas están las respuestas a muchos de los enigmas que plantean los suelos y el medio ambiente.

RAFAEL DELGADO CALVO-FLORES,
GABRIEL DELGADO CALVO-FLORES
y ROCÍO MÁRQUEZ CRESPO
Depto. de Edafología
y Química Agrícola,
Universidad de Granada
JUAN MANUEL MARTÍN GARCÍA
Depto. de Geología,
Universidad de Jaén

## El golfo Dulce de Costa Rica

### *Sumidero de nitrógeno oceánico*

En 1519, a los pocos días de zarpar con rumbo noroeste de la recién descubierta costa pacífica del continente americano, los navegantes españoles Juan de Castañeda y Hernán Ponce de León se internaron en una gran ensenada, hoy conocida como golfo Dulce, en el litoral sur del océano Pacífico de Costa Rica. Pese a haber transcurrido casi cinco siglos desde entonces, buena parte de ese estuario conserva aún la misma apariencia. Una importante sección de la península de Osa ha sido declarada área protegida: el Parque Nacional de Corcovado.

El golfo Dulce se encuentra a una latitud norte de entre 8º 23' y 8º 45', y a una longitud oeste de entre 83º 5' y 83º 29'. Su estructura geomorfológica guarda semejanza con la de los fiordos de las latitudes septentrionales: paredes de gran pendiente surgen del mar y conforman una costa montañosa. Una barrera rocosa situada a 60 metros de profundidad restringe la entrada del agua del mar. En el interior se alcanzan profundidades de hasta 200 metros.

El golfo se extiende a lo largo de unos 50 kilómetros en dirección sureste-noroeste; su anchura se mantiene entre los 10 y 15 kilómetros. Las primeras investigaciones sobre las características oceanográficas de este cuerpo de agua, llevadas a cabo por expertos de la Universidad de Washington, datan de 1971. En el período comprendido entre 1990 y 1992, Jorge Cortés, de la Universidad de Costa Rica, analizó la situación de los corales de la región. Entre 1993 y 1994, en una expedición conjunta entre el Centro de Investigación en Ciencias del Mar y Limnología de la Universidad de Costa Rica (CIMAR) y el Centro de Ecología Tropical Marina (ZMT) de la Universidad de Bremen, la investigación del golfo se amplió a varios aspectos biogeoquímicos; se utilizó como plataforma el buque oceanográfico *Victor Hensen*.

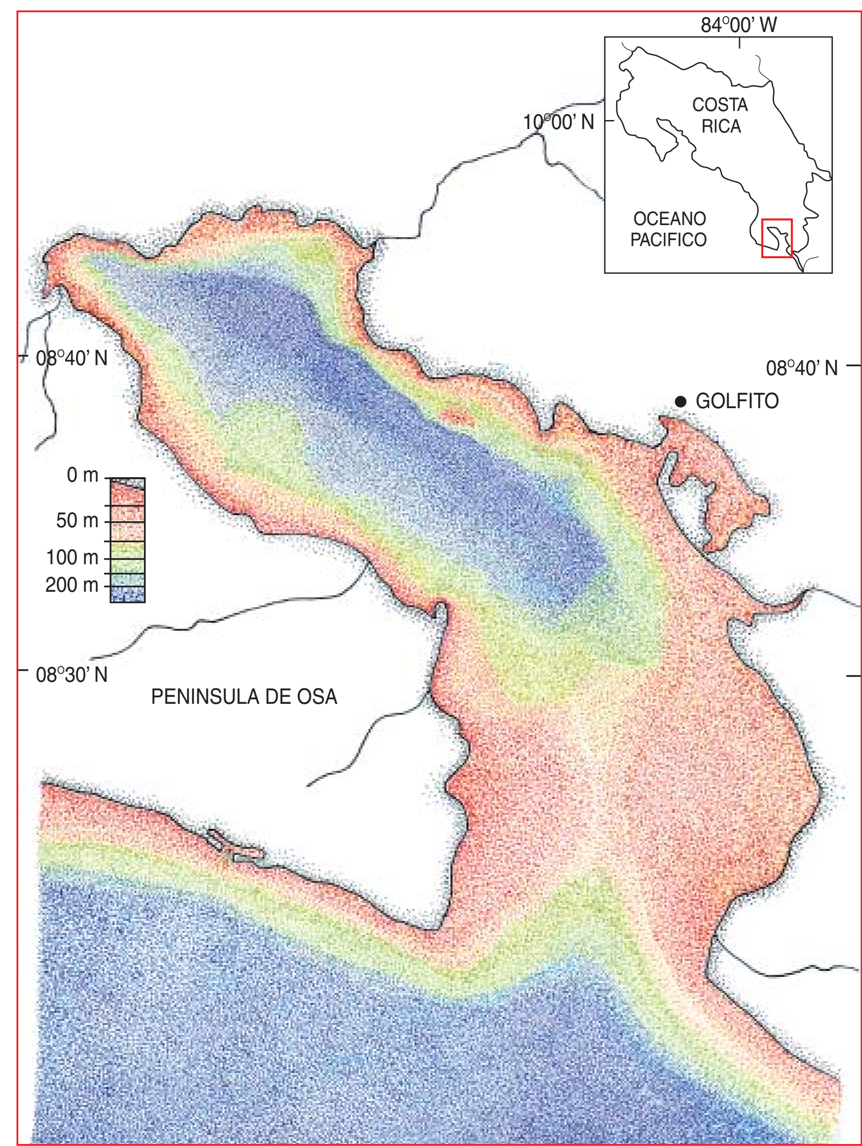
La naturaleza estuarina del golfo Dulce se halla asociada a la intensidad de las lluvias, al sistema de ríos que desagua en él, a las corrientes marinas y a las ondas de marea que pueden superar los 3 metros de altura. Bajo la acción del viento, las olas y las corrientes, el agua dulce se mezcla con el agua del mar; de ello resulta una estratificación de la columna de agua: en la zona superficial las temperaturas son más altas y las salinidades son más bajas que en las capas más profundas.

Coincidente con la morfología submarina a la entrada del golfo, más allá de los 60 metros de profundidad las aguas del Dulce permanecen estancadas por algún tiempo. Los sedimentos acarreados por los ríos y parte de la materia orgánica que el fitoplancton produce en las aguas superficiales precipitan lentamente hacia el fondo; ello propicia el consumo y, a menudo, la eliminación del oxígeno disuelto en las aguas por debajo de los 100 metros de profundidad. Se forma así una columna de agua anóxica, de notables consecuencias para la química, la vida marina y las actividades antrópicas del golfo.

En fecha reciente, Tage Dalsgaard y su grupo del Instituto Nacional de Investigación Ambiental de Dinamarca, la Universidad del Sur de Dinamarca y la Universidad de Costa Rica, estudiaron la posibilidad de que en esa región anóxica del golfo tuviera lugar una eliminación del nitrógeno oceánico alternativa a los habituales procesos de desni-



1. Fotografía de una sección del golfo Dulce, Costa Rica.




**2. Localización del fiordo tropical golfo Dulce, en la costa pacífica de Costa Rica. El color azul representa el sitio más profundo de la fosa.**

trificación —cuestión fundamental para la comprensión del ciclo biogeoquímico global del nitrógeno—. Nos referimos a la oxidación anaeróbica del amonio mediante nitrito (reacción denominada "anammox"), que las bacterias llevan a cabo para convertir parte del nitrógeno fijado en nitrógeno gas ($N_2$):

$$NH_4^+ + NO_2^- \rightarrow N_2 + 2\,H_2O$$

Mediante técnicas de análisis con nitrógeno marcado en sales de nitrato y amonio ($^{15}NO_3^-$, $^{15}NH_4^+$), confirmaron las sospechas: en efecto, en las aguas anóxicas del golfo Dulce el nitrógeno oceánico se elimina a través del proceso de *anammox* (se trataba de la primera demostración de que una tal reacción ocurría en aguas oceánicas anóxicas).

Las aguas del golfo Dulce se caracterizan por contener altas concentraciones de nitrato y bajas concentraciones, o incluso ausencia, de sulfuro de hidrógeno. Esta composición es similar a la de las aguas subsuperficiales anóxicas de algunas de las regiones oceánicas más productivas: por ejemplo, la costa pacífica de Chile, Perú y México, y el mar de Arabia. De esta similitud entre la composición de las aguas se infiere que el proceso de *anammox* podría participar en la eliminación de nitrógeno también en estas regiones.

A tenor de estos descubrimientos en el golfo Dulce, y a partir de las concentraciones estimadas de las distintas especies químicas que intervienen en el ciclo del nitrógeno, se establece la hipótesis de que la reacción de *anammox* da cuenta del 30 al 50 por ciento de la producción de $N_2$ —es decir, de la eliminación de nitrógeno fijado— en los océanos.

El nitrógeno constituye un nutrimento limitante para el crecimiento del fitoplancton y, por ende, fundamental en la iniciación de la cadena trófica marina. El descubrimiento de un nuevo sumidero del nitrógeno oceánico ha arrojado luz sobre nuestra comprensión de la regulación de la productividad marina.

JENARO ACUÑA GONZÁLEZ
Escuela de Química
y Centro de Investigación en Ciencias del Mar y Limnología
San José, Costa Rica
TAGE DALSGAARD
Departamento de Ecología Marina,
Instituto Nacional de Investigación Ambiental, Dinamarca
BO THAMDRUP
Centro Danés de Ciencia del Sistema Tierra,
Universidad del Sur de Dinamarca

## FE DE ERRATAS

**Artículo: "Los quipus incas", por Loïc Mangin, publicado en diciembre de 2005, página 41**

Donde dice:
"Un servicio de correo a caballo transportaba los mensajes a través de una red viaria. El sistema funcionaba de forma similar al *Pony express* (la primera línea de correo exprés estadounidense, inaugurada en 1860, que operaba entre Missouri y California): los jinetes se relevaban de posta en posta hasta el destino final."

Debe decir:
"Los mensajes eran transportados por una red viaria recorrida por corredores, un poco a la manera de los jinetes del *Pony express*: los correos se iban relevando de posta en posta hasta el destino final."

**Artículo: "Una Tierra primigenia fría", por John W. Valley, publicado en diciembre de 2005, página 28**

Hay que intercambiar los textos de los ejes de la gráfica izquierda del recuadro.

Antoni Lombarte

## Sentido y sensibilidad en el salmonete



1. Grupo de salmonetes de roca, *Mullus surmuletus*. Las barbas características de esta especie se sitúan debajo de la mandíbula inferior. Se pliegan con el desplazamiento del pez.

En el mundo marino no reina precisamente el silencio. Las ondas sonoras se desplazan a través del agua a una velocidad de mil quinientos metros por segundo (4,5 veces mayor que en el aire). La celeridad de la transmisión sonora en el medio acuoso permite la comunicación a larga distancia entre organismos marinos.

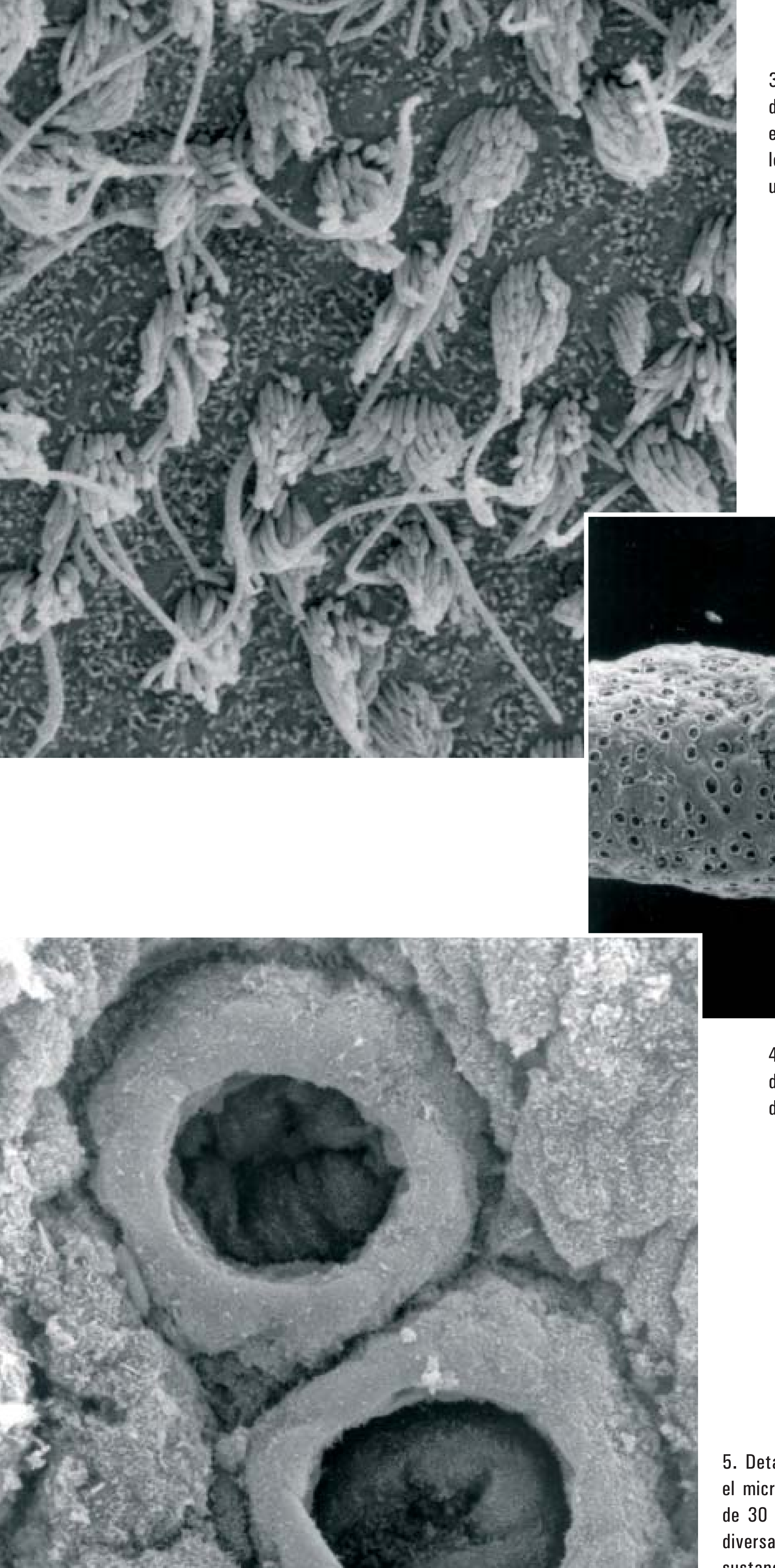
La capacidad de emitir y detectar sonidos es bien conocida en los cetáceos. Pero los mamíferos marinos no son los únicos que utilizan las ondas sonoras para comunicarse bajo el agua. También los peces óseos han desarrollado sistemas de generación de sonidos, en general asociados a la vejiga natatoria (que operaría como una caja de resonancia), y de detección. En su oído interno se encuentran los otolitos, tres pares de estructuras calcáreas rodeadas de un epitelio donde residen células sensoriales. Cuando un pez percibe un sonido, los otolitos se mueven de forma distinta que el resto del cuerpo. Este movimiento diferenciado produce una inclinación de los cilios de las células sensoriales que están en contacto con el otolito. Estas envían entonces una señal nerviosa al cerebro, que procesa el sonido. Los peces se sirven de las ondas sonoras para detectar presas, huir de los depredadores, defender un territorio o encontrar pareja, como hacen las corvinas. Lo mismo que las aves, que se distinguen por el canto, en este grupo de peces cada especie emite un sonido distinto.

Pero no sólo en el sonido se basa la percepción sensorial del entorno. Los peces disponen de una amplia gama de sentidos: a los más conocidos por los humanos (oído, vista, olfato, tacto y gusto) se añaden la detección de campos eléctricos, de corrientes marinas y de campos electromagnéticos. Para cada sentido cuentan con un receptor sensorial característico. Pensemos en las barbas del salmonete, estructuras completamente tachonadas de papilas gustativas (similares a las que cubren nuestra lengua) con las que detecta las presas. Dada la extrema riqueza sensorial del mundo submarino, las estructuras desarrolladas en el curso de la evolución presentan una gran variedad. El estudio de la forma y la función de los órganos sensoriales de un organismo puede arrojar luz sobre las características y la amplitud del entorno ecológico que percibe cada especie.



2. Otolito sacular, o *sagitta*, del oído interno de un salmonete de roca observado a través de una lupa estereoscópica. Mide unos 4 milímetros de longitud. En él se observa una zona excavada, el surco acústico, que se halla en contacto con las células sensoriales.

JOSEP-MARIA GILI (*arriba*); ANTONI LOMBARTE (*abajo*)



3. Microscopía electrónica de barrido de las células del epitelio sensorial del oído interno. La superficie está cubierta con haces de cilios, de 8 micras de longitud, que transmiten el movimiento que realiza un otolito al percibir un sonido.

4. Microscopía electrónica de barrido de una barba de salmonete de roca. La superficie está tachonada de papilas gustativas.

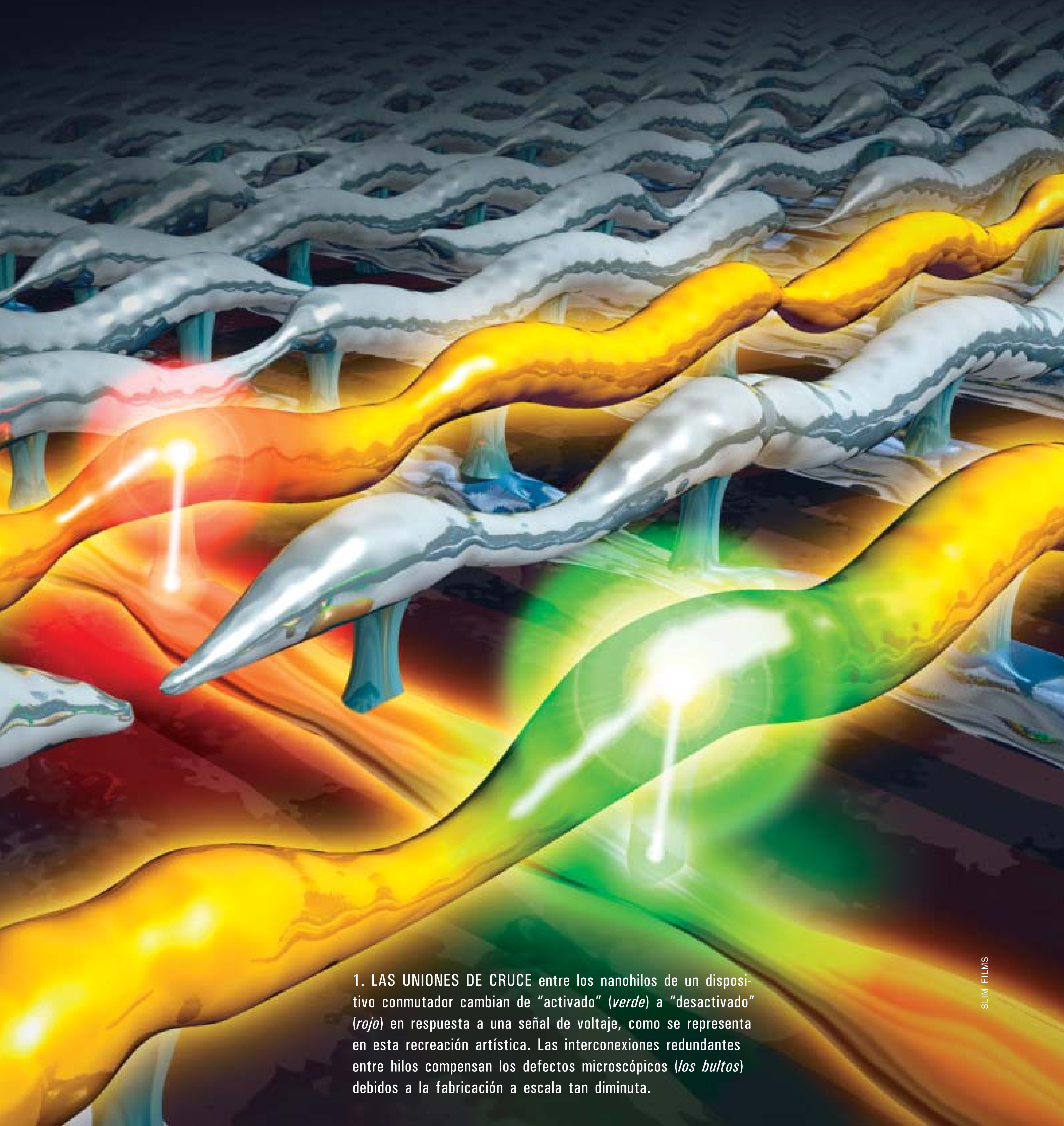
5. Detalle de dos papilas gustativas según aparece en el microscopio electrónico de barrido. Cada una, de 30 micras de diámetro, encierra en su interior diversas células sensoriales sensibles a distintas sustancias (sales y aminoácidos).

JOSE MANUEL FORTUÑO

# NANOCOMPUTADORES DE BARRAS CRUZADAS

## Redes de nanohilos conductores entrecruzados y propensos a los fallos podrían suceder a los actuales circuitos de silicio

Philip J. Kuekes, Gregory S. Snider y R. Stanley Williams




1. LAS UNIONES DE CRUCE entre los nanohilos de un dispositivo conmutador cambian de "activado" (*verde*) a "desactivado" (*rojo*) en respuesta a una señal de voltaje, como se representa en esta recreación artística. Las interconexiones redundantes entre hilos compensan los defectos microscópicos (*los bultos*) debidos a la fabricación a escala tan diminuta.

En poco más de medio siglo, el número de transistores de un chip de silicio ha crecido desde uno hasta cerca de mil millones, en cumplimiento de la llamada ley de Moore. Semejante logro ha elevado asombrosamente la capacidad de tratamiento numérico, ejecución de operaciones lógicas y almacenamiento de datos de las máquinas digitales, al tiempo que ha transformado nuestros hábitos cotidianos y desarrollado una de las mayores industrias mundiales.

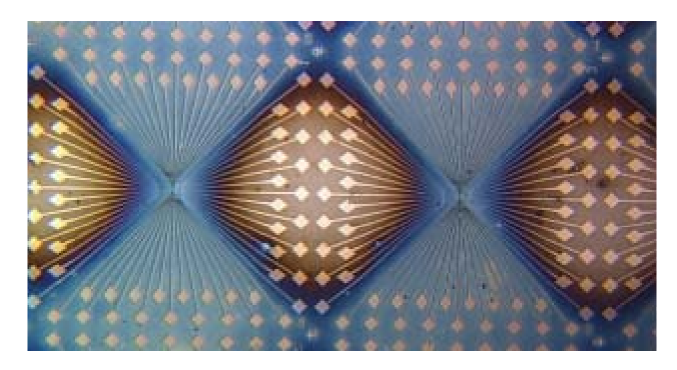
A medida que, a lo largo de los próximos quince años, se integren cada vez más transistores en los chips de silicio, las dimensiones mínimas del chip se contraerán casi hasta la escala molecular. Incluso los más optimistas creen que se necesitarán grandes innovaciones para que el transistor de silicio llegue a sus límites operativos: unas longitudes características en torno a los 10 nanómetros (o sea, unos 30 átomos). Para continuar el progreso habrá que encontrar soluciones técnicas que permitan achicar más aún los dispositivos de computación. Pero el deslumbrante historial de los circuitos integrados de silicio ha colocado tan alto el listón, que al menos se tardará diez años en desarrollar técnicas que los sustituyan.

Por todo el mundo se exploran alternativas interesantes. La novedosa computación cuántica, por ejemplo, aprovecha las "misteriosas" propiedades de la mecánica cuántica para el procesamiento de la información. Habrá que esperar décadas, sin embargo, para que se haga realidad, y ni siquiera está claro que sirva entonces para la mayoría de las aplicaciones. Por ello numerosos grupos de investigadores buscan una alternativa que pudiera comercializarse a medio plazo, en unos diez años. Una técnica económicamente viable habría de mantener una buena compatibilidad con la actual infraestructura de los microprocesadores, incluidos los programas informáticos y las plantas de fabricación.

Nuestro equipo, radicado en los laboratorios Hewlett-Packard (HP), ve en la arquitectura de barras cruzadas el camino de progreso más viable. El conmutador de barras cruzadas se compone de dos conjuntos de nanohilos conductores paralelos (de anchura inferior a 100 átomos) que se cruzan entre sí. Entre ambos conjuntos se intercala un material que conduce más o conduce menos bajo la acción de estímulos eléctricos. En cada punto de intersección de los hilos se formará así un conmutador capaz de retener su estado de "activado" o "desactivado".

## Resumen/Nanoelectrónica

- Superar la técnica actual de los chips de silicio exigirá unos circuitos lógicos y de memoria reducidos hasta unos pocos nanómetros. Grandes redes de nanohilos que se cruzan sirven de base a una de las técnicas que mejor puede garantizar el éxito de la computación a escala nanométrica.
- Los nanohilos que se cruzan son tan pequeños, que los defectos atómicos y de fabricación resultan inevitables y graves. Pero la incorporación de redundancia en los circuitos y el uso de técnicas de codificación compensan las numerosas imperfecciones.



2. MEMORIA DE BARRAS CRUZADAS con sus conexiones de prueba.

El entrecruzamiento de los nanohilos ofrece una serie de ventajas. Por su regularidad, la fabricación resulta bastante sencilla, sobre todo comparada con las complejas estructuras de los microprocesadores. Su estructura reticular permite dotar a los circuitos, sin gran dificultad, de tolerancia a los defectos. En su elaboración puede utilizarse una amplia gama de sustancias y procesos; se tiene así una enorme flexibilidad a la hora de adaptar los diseños existentes a materiales nuevos. Por último, esta disposición geométrica proporciona memoria, lógica e interconexión, con gran adaptabilidad.

### Entrecruzado

Iniciamos la marcha por esta senda de investigación en 1995, cuando uno de los autores, Williams, se trasladó a HP desde el departamento de química de la Universidad de California en Los Angeles (U.C.L.A.). Aunque no era un experto en computación, sí sabía algo de electrónica: primero, que el correcto funcionamiento de un ordenador exige unos circuitos perfectos; y segundo, que las fluctuaciones erráticas de los átomos (causadas por la entropía) a temperaturas iguales y superiores a la del ambiente impedirían construir una máquina perfecta con miles de millones de componentes que sólo constasen de unos pocos átomos. Incluso las irregularidades a escala atómica impondrían notables variaciones de tamaño a los nanodispositivos, con la consecuencia de que se destruyesen sus propiedades eléctricas y dejaran de funcionar en proporciones apreciables. La conclusión natural de Williams fue que la nanoelectrónica era imposible. Valdría, pues, la pena investigar otras técnicas.

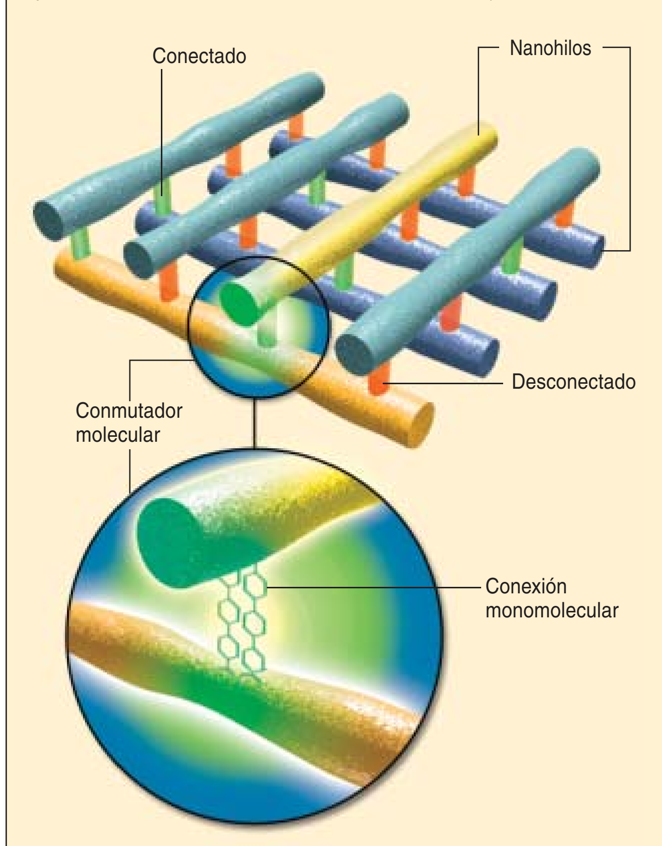
Un año más tarde, el encuentro casual con un arquitecto de ordenadores de HP (Kuekes) cambió radicalmente este horizonte e hizo a ambos tomar una ruta inesperada. Kuekes habló a Williams de un superordenador llamado Teramac que él y otros (Snider entre ellos) habían construido. Teramac funcionaba perfectamente aunque tuviera 220.000 componentes defectuosos (alrededor de un 3 por ciento del total). El quid, según Kuekes, estaba en diseñar los circuitos de interconexión con una notable redundancia. Una vez localizados y catalogados todos los fallos, los programas a ejecutar en el ordenador se compilaban de manera que evitasen las partes averiadas: se los desviaba a conexiones suplementarias.

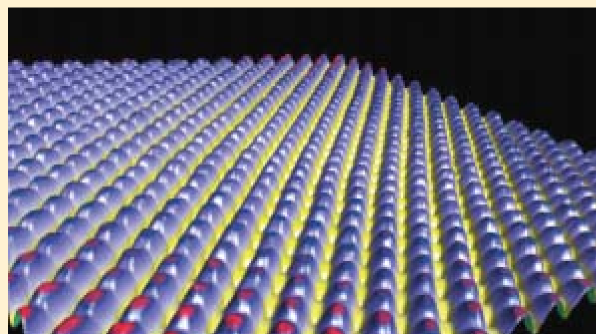
G.-Y. JUNG Y B. BAUSK *HP Labs*

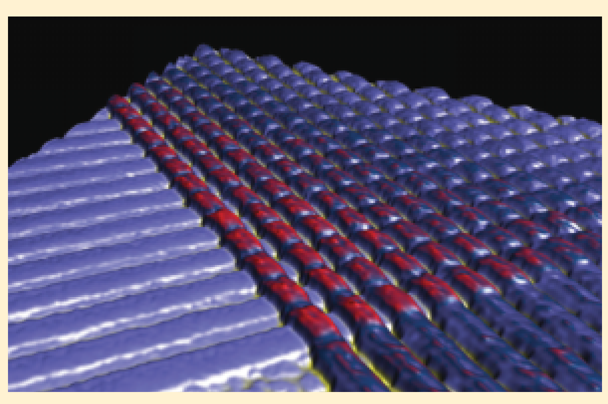
## ESTADOS ACTIVADO Y DESACTIVADO EN LOS PUNTOS DE CRUCE

El componente esencial de la arquitectura de barras cruzadas es un conmutador nanométrico que puede activarse o desactivarse por aplicación de un voltaje apropiado a los nanohilos que conecta.

En la versión de los laboratorios de Hewlett-Packard (HP), el conmutador se forma en la unión de dos nanohilos que se entrecruzan separados por una sola capa monomolecular. Inicialmente el conmutador presenta alta resistencia y bloquea el flujo de electrones entre sus dos nanohilos (estado desactivado, *en rojo, abajo*). Pero cuando se le aplica un voltaje positivo suficiente y con la polaridad adecuada (*nanohilos amarillo y naranja*), el conmutador pasa bruscamente a tener una resistencia mucho más baja, que permite a los electrones circular con facilidad (estado activado, *en verde, abajo*). El conmutador continúa en ese estado de baja resistencia hasta que se aplique un voltaje negativo suficiente para que vuelva al estado original. Mientras el voltaje se mantenga entre esos umbrales positivo y negativo, el conmutador no cambiará el último estado que haya tomado. Los autores han examinado conmutadores que mantienen su estado desde hace ya tres años. Los conmutadores capaces de bascular muchas veces en uno y otro sentido son reconfigurables y pueden utilizarse en memorias de acceso aleatorio o en circuitos lógicos reprogramables.





**LA RED DE BARRAS CRUZADAS** de un dispositivo computador, que aquí se ve en una micrografía de fuerzas atómicas (*arriba*), tiene 34 nanohilos (de 30 nm de ancho cada uno) que se cruzan con otros 34. El detalle (*abajo*) muestra cómo se cruza un conjunto de nanohilos sobre el otro. La unión de los dos nanohilos es más pequeña que un virus corriente.

JANA BRENNING (*ilustraciones*); CORTESIA DE W. WU Y G. MEDEIROS-RIBEIRO *HP Labs* (*micrografías*)

Williams comprendió al instante que la tolerancia del Teramac a los defectos ofrecía un modo de construir ordenadores de funcionamiento correcto aun con una gran cantidad de piezas nanométricas "averiadas". En aquel verano, Williams y el químico James R. Heath, visitante en la UCLA, se esforzaron en aplicar a los ordenadores las técnicas del ensamblaje de nanopartículas (la formación de estructuras complejas a partir de bloques constructivos diminutos). Tras un largo debate con Kuekes y Snider sobre la tolerancia a los defectos de los sistemas de computación ensamblados por medios químicos, Williams y Heath redactaron un artículo sobre el tema, como ejercicio pedagógico. Para sorpresa de todos los que habían intervenido, fue tomado en serio y se publicó en *Science* en 1998.

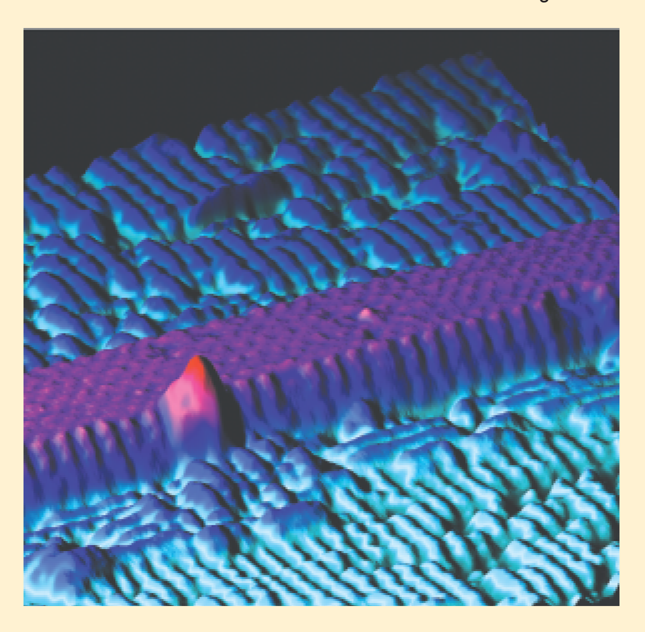
### Exigencia de resultados rápidos

En aquel mismo año, Bruce E. Gnade y William L. Warren, por entonces directores de programa en la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada para la Defensa (DARPA), reconocieron que era esencial disponer de una arquitectura eficaz para el desarrollo de las nuevas técnicas a escala nanométrica que patrocinaba la Agencia. Renacía en esa época el interés por la electrónica molecular, años después de que, en 1974, la propusieran Avi Aviram, de IBM, y Mark A. Ratner, de la Universidad del Noroeste. Sin embargo, hasta los primeros años noventa no empezaron realmente Mark A. Reed, de la Universidad de Yale, y James M. Tour, de la Universidad Rice, a medir las propiedades eléctricas y a sintetizar nuevas moléculas para la electrónica.

## ¿DE ARRIBA ABAJO O DE ABAJO ARRIBA?

El campo de la fabricación a escala nanométrica muestra hoy una extrema actividad, con numerosas técnicas competidoras en estudio. Existen dos tipos de enfoques: la construcción de arriba abajo y la de abajo arriba (*fotografía inferior*). Los del primer tipo se asemejan a la fabricación de circuitos integrados, una fotolitografía seguida de grabación química o deposición de materiales para crear las características requeridas. Los del segundo tipo se basan en ampliaciones de procesos químicos o bioquímicos por los cuales los átomos o las moléculas se autoensamblan en una configuración deseada gracias a sus propiedades inherentes, previstas de antemano. La mayoría de los especialistas coinciden en que, para construir en el futuro circuitos nanométricos, será preciso combinar ambos enfoques.

Nuestro grupo de HP utiliza litografía por impresión para crear las redes de cruces. Empleamos litografía por haz de electrones para construir moldes de los circuitos. Es un proceso lento y costoso, pero permite hacer duplicados del producto final que luego se utilizarán para estampar circuitos en grandes cantidades, de modo muy parecido a como se fabricaban los discos de vinilo. Se recubre un sustrato con una fina capa de un polímero o precursor de polímero, sobre esa capa suave se prensa un molde, y el patrón impreso se endurece por exposición al calor o a los rayos ultravioleta. La ventaja de este enfoque es que, mediante litografía por haz electrónico, puede imprimirse en el molde cualquier configuración de hilos. Por desgracia, en este momento la resolución de los elementos de un conjunto de hilos paralelos no puede rebajar un semipaso de 30 nanómetros, si bien trabajamos en varias técnicas que permitan reducir ese límite.



**LOS FALLOS Y DEFECTOS ATOMICOS** de un nanohilo de siliciuro de erbio, crecido en una superficie de silicio mediante un método químico (*de abajo hacia arriba*), aparecen en esta imagen obtenida por microscopía de efecto túnel con barrido. Los bultos en la superficie del nanohilo, que mide unos tres nanómetros (o 10 átomos) de ancho, son átomos individuales. El abultamiento en un lado del nanohilo es un defecto de éste, que pasa de 10 átomos de ancho a solamente 9.

D.A.A. OHLBERG Y G. MEDEIROS-RIBEIRO *HP Labs*

Gnade y Warren comprendieron que si los dispositivos electrónicos carecen de una arquitectura que los conecte a un circuito útil, no pasan de ser meras curiosidades intelectuales. El reto que plantearon a la comunidad investigadora, definir una arquitectura útil, fue un acicate para numerosos grupos y promovió varios importantes proyectos en colaboración.

Nuestro grupo mixto de HP y U.C.L.A. aceptó inmediatamente el desafío, pero nos tuvimos que enfrentar a un dilema. La arquitectura que proponíamos, inspirada en el Teramac, habría requerido un desarrollo de cinco años, pero DARPA precisaba resultados tangibles (una memoria de 16 bit) en sólo dos. Tras semanas de intensa reflexión, Heath, Kuekes y Williams concibieron una idea con la que se podría cumplir el plazo. Kuekes y Williams sabían que el proyecto de memoria magnética de acceso aleatorio de HP se basaba en una sencilla estructura entrecruzada, una estilización suprema de cómo estaba configurado el Teramac.

Heath señaló que una red de hilos entrecruzados se asemejaba a una estructura cristalina, y que por tanto debiera poder construirse por medios químicos. Lo que hacía falta era resolver la conexión de cada par de hilos en los puntos de cruce mediante un conmutador que se activase y desactivase a voluntad. Williams sugirió intercalar un material electroquímicamente activo entre los dos nanohilos de tal modo que, aplicando entre éstos los voltajes apropiados, se produjera un cambio, sustancial y reversible, de la resistencia eléctrica de los contactos. Es decir, el conmutador se cerraría al contraerse electroquímicamente la brecha cuántica que los electrones han de saltar, por medio del efecto túnel, para pasar de un electrodo a otro. El conmutador volvería a abrirse aplicando un voltaje de polarización opuesta, que ensancharía el túnel y elevaría la resistencia eléctrica.

Heath proporcionó el material que necesitábamos. Hizo conocer a quienes colaborábamos en el proyecto las moléculas que había diseñado J. Fraser Stoddart, entonces recién llegado a la U.C.L.A., para que se comportasen como conmutadores mecánicos activados electroquímicamente. La idea era que cualquier cosa que alterase la conformación entre los hilos afectaría también la capacidad de los electrones de ir por efecto túnel de un hilo a otro. Un paso esencial fue persuadir al atareado Stoddart de que modificase químicamente sus moléculas —que él bautizó como “rotaxanos”— para hacerlas aceitosas. De ese modo, Heath pudo verter una gotita de rotaxanos sobre una superficie de agua, a fin de que se extendieran en una película de una molécula de espesor. Esta película se transfirió luego a un sustrato (proceso llamado de Langmuir-Blodgett) sobre el cual se había formado el conjunto de hilos inferior. Seguidamente, depositamos el conjunto de hilos superior por evaporación del metal a través de

una máscara, con lo que se completó el circuito. Estas primeras experiencias dieron lugar a varias solicitudes de patentes en EE.UU., una propuesta a DARPA y otra publicación en *Science*.

## Un paso decisivo

Pese al escepticismo de parte de la comunidad investigadora, DARPA aceptó incluir nuestro conmutador electroquímico de barras cruzadas, junto con otros varios, en un ensayo de dos años. Muy pronto, los grupos de Heath y Stoddart demostraron que las moléculas de rotaxanos intercaladas entre los electrodos podían bascular entre los estados de alta y de baja resistencia. Desde entonces, varios grupos —el nuestro, el de Charles Lieber en Harvard y los de Reed y Tour— han ido viendo toda una gama de mecanismos de conmutación a escala nanométrica. Aunque la diversidad de observaciones y de métodos ha creado cierta confusión, y todavía deben cribarse los distintos fenómenos conmutadores, la conmutación eléctrica es hoy una realidad generalmente reconocida. Por todo el mundo se trabaja en el desarrollo de nanoconmutadores eléctricos fiables basados en átomos o moléculas (*véase el recuadro* "Investigaciones en curso de las arquitecturas de barras cruzadas").

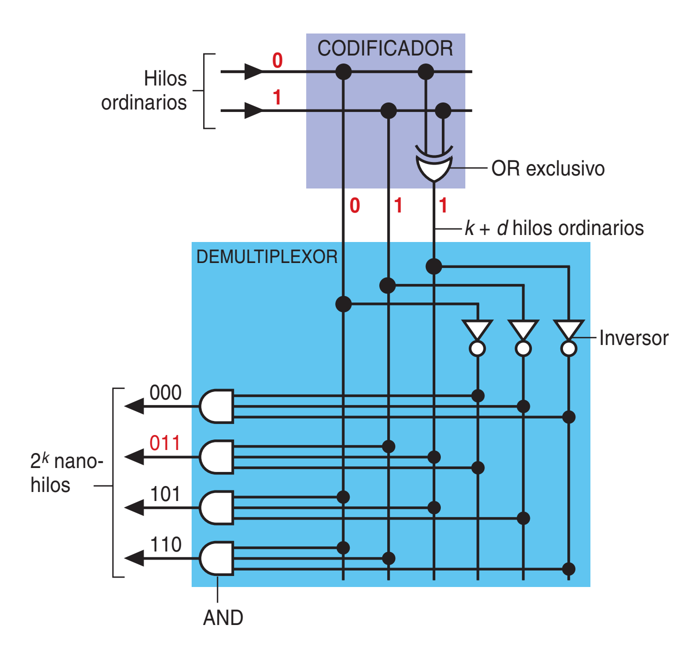
Nuestros asociados de la U.C.L.A. fueron, en 2000, los primeros en presentar una memoria operativa de 16 bit de barras cruzadas para el programa DARPA. Su éxito animó a la Agencia a financiar un programa sucesor mucho más ambicioso: la fabricación de una memoria de 16 kilobit con una densidad de 100.000 millones de bit por centímetro cuadrado. Este objetivo pone el listón muy alto: no cabe esperar que la industria de semiconductores cuente con los medios de fabricación necesarios antes de 2018.

Nuestro grupo de HP sigue inventando nuevos tipos de circuitos basados en hilos entrecruzados, sobre todo memorias tolerantes a fallos y diferentes familias de circuitos lógicos. También han desarrollado interesantes modificaciones de la arquitectura original André DeHon, del Instituto de Tecnología de California, en colaboración con el grupo de Lieber, y Konstantin K. Likharev, de la Universidad de Stony Brook. Aunque la arquitectura de conmutación por entrecruzados arrancara en el puesto de cola en la competición de DARPA, es hoy aceptada, con las adaptaciones oportunas, por numerosos investigadores de todo el mundo, entre ellos los grupos de Masakazu Aono, en el Instituto Nacional de Ciencia de los Materiales japonés, y de Rainer Waser, del Centro de Investigación Jülich en Alemania.

Para comprender el enfoque que proponemos, habrá que analizar la naturaleza del conmutador y las estructuras entrecruzadas, así como la fabricación de estas con hilos nanométricos (*véase el recuadro* "¿De arriba abajo o de abajo arriba?") y la posibilidad de construir circuitos fiables con componentes que no lo son.

## De micro a nano y vuelta a micro

Una idea inspira el entrecruzado nanométrico: debemos aprender a tolerar las imperfecciones inevitables y encontrar la forma de eludirlas. La estrategia "localizar y evitar" de Teramac dará resultado siempre que sea posible comunicar con los nanohilos. Pero aquí se plantea otra




**3. EL DEMULTIPLEXOR** permite que los hilos de chips de silicio ordinarios controlen un número de nanohilos mucho mayor. Un demultiplexor con $k$ entradas habituales podrá controlar $2^k$ nanohilos. Si se añaden $d$ hilos a la entrada, la redundancia obtenida podrá mantener el control pese a los fallos de conexión entre unos y otros hilos. En el diagrama simplificado, $k = 2$ y $d = 1$; dos hilos de dimensión micrométrica controlan cuatro nanohilos con un bit de redundancia. Se ilustra como ejemplo la introducción de la dirección 01 por los hilos ordinarios (*rojo*), a la que añade un bit de redundancia el circuito codificador y la convierte en la dirección 011. A continuación, esta dirección codificada activa el nanohilo designado 011 en el demultiplexor.

SLIM FILMS; FUENTE: WARREN ROBINETT

cuestión: ¿Cómo se salva la brecha que separa, tanto en el tamaño como en el número de hilos, la nanoelectrónica de los circuitos integrados de silicio ordinarios que han de controlar los puntos de cruce? Si las conexiones tuvieran que hacerse una a una, las barras cruzadas nanométricas no ofrecerían ventajas sustanciales. Pero el problema lo solucionamos realizando las conexiones eléctricas a través de un demultiplexor, circuito secundario que acepta como entrada un número binario (1010, por ejemplo) y selecciona un solo nanohilo identificado inequívocamente por esa secuencia (*véase la figura 3*). En nuestro caso, el demultiplexor es un tipo especial de entrecruzado en el que una gran cantidad de nanohilos se conecta a un reducido número de hilos ordinarios.

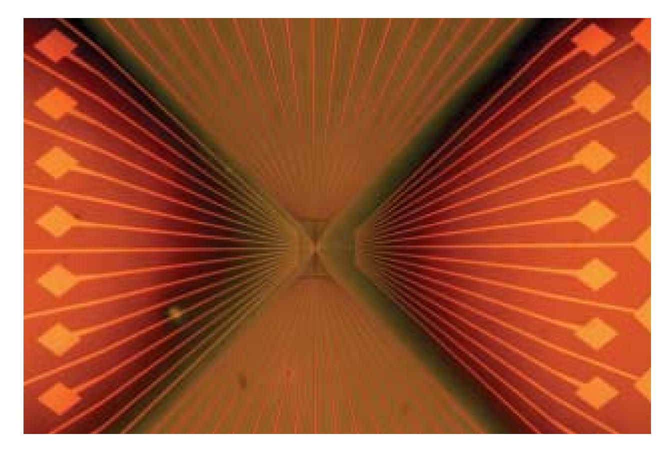
Para introducir una dirección binaria se requieren tantos hilos como dígitos contengan las identificaciones digitales, pero la cantidad de nanohilos controlables es igual al número de direcciones exclusivas que ese número de dígitos pueda codificar. Por ejemplo, una secuencia de cuatro bits (0000, 0001, 0010, etcétera) puede especificar 16 direcciones. Por tanto, cuatro hilos de dimensión micrométrica controlarán 16 nanohilos. Esto es importante porque la construcción de circuitos nanométricos rentables exige controlar un gran número de ellos con poca electrónica corriente. En general, si en el demultiplexor entran $k$ hilos convencionales se

podrán controlar individualmente $2^k$ nanohilos, lo que supone una escala exponencial muy favorable.

Se tiene, sin embargo, un serio problema cuando se rompe una de las conexiones entre un nanohilo del demultiplexor y un hilo ordinario. Ya no se podrá distinguir entre los $k$ nanohilos que comparten ese bit erróneo en su dirección. (Por ejemplo, si el último bit de la secuencia falla, 0000 y 0001 parecerán idénticos, así como 1110 y 1111 y otras parejas.) De ahí que una mala conexión en el demultiplexor provoque la pérdida de todos los nanocircuitos que siguen a esos $k$ nanohilos, fallo a todas luces catastrófico. La consecuencia sería que los demultiplexores, en su mitad formados por nanocircuitos, habrían de ser perfectos, y ello contraviene nuestro principio rector: la tolerancia de fallos en la nanoelectrónica.

Encontramos una solución a este dilema en la teoría de la codificación, aplicada cuando se quiere transmitir información digital a través de entornos afectados por el ruido (como en las comunicaciones de los satélites en órbita). En líneas generales, se empieza por dividir el mensaje en bloques de datos binarios (secuencias de ceros y unos). Seguidamente, se añaden algunos bits de código a cada bloque para formar otro más extenso. Los bits añadidos se han calculado mediante una expresión algebraica que toma como entradas los bits del bloque de mensaje original. Cuando este mensaje ampliado se envía por el aire o cualquier otro entorno ruidoso, algunos bits del mensaje codificado pueden trastocarse (un 0 en vez de 1 o viceversa). Sin embargo, el mensaje original podrá recobrarse exactamente ejecutando el código a la inversa en el extremo receptor, en el supuesto de que el número de bits alterados no desborde la longitud del código.

Aconsejados por Gadiel Seroussi, Ronnie Roth y Warren Robinett, de HP, hemos aplicado esta idea para que las roturas de conexiones en nuestro demultiplexor no afecten a los nanohilos. En vez de numerar éstos consecutivamente, utilizamos una zona de direcciones ampliada en la que el número de hilos entrantes al demultiplexor supera (en $d$ hilos adicionales) el mínimo número necesario para especificar unívocamente cada nanohilo. En este caso, aunque cada nanohilo tenga varias conexiones interrumpidas con los hilos normales, el demultiplexor aún podrá direccionar correctamente todos los nanohilos. El grado de redundancia requerido depende de la probabilidad de los defectos de conexión; para un índice de fallos de las conexiones de 0,01, una redundancia no muy grande (entorno al 40 por ciento) mejorará el rendimiento de fabricación de un demultiplexor desde 0,0001 hasta 0,9999.



4. **DESPLIEGUE DE HILOS** desde los entrecruzados hasta las conexiones de prueba.

Y. CHEN Y B. BAUSK *HP Labs*

## Construcción de memorias

Desde aquella primera memoria de 16 bit, el grupo de Heath y el nuestro de HP han presentado, con diferentes tratamientos de hilos y conmutadores, unas memorias de 64 bit con 62 nm de “semipaso” (estándar de fabricación equivalente a la mitad de la distancia entre los centros de dos hilos adyacentes) en 2002, y en 2004 una de un kilobit en entrecruzado con semipaso de 30 nm. (Compárese con el semipaso de 90 nm de los microcircuitos de semiconductores más avanzados de 2005.) En esas memorias, cada nanohilo estaba conectado a un contacto individual. Se escribía un 1 (estado de resistencia baja) o un 0 (resistencia alta) sin más que aplicar entre los hilos cruzados un voltaje polarizador, superior al umbral, que hiciera bascular directamente el conmutador que une ese par de hilos. Siempre que el umbral de voltaje sea lo bastante definido para registrar un 0 o un 1, y la variación en los voltajes de “escritura” entre las uniones de la red de cruces no llegue a la mitad del voltaje de conmutación, este procedimiento asegurará que sólo se escriba en la red el bit deseado y no se escriban ni borren otros accidentalmente. Para leer el bit almacenado en el conmutador aplicamos un voltaje mucho más bajo entre los hilos cruzados seleccionados y medimos la resistencia en su unión. Los resultados iniciales fueron alentadores: en la memoria de 64 bit de HP, la relación de resistencias entre el 1 (activado) y el 0 (apagado) fue mayor de 100, lo que permitía la fácil lectura de los bits.

Con la memoria nanométrica ya al alcance (el reto de DARPA implica un semipaso de 16 nm), la siguiente meta a superar es la computación a escala universal con circuitos lógicos nanométricos. Con ayuda de Duncan R. Stewart, de HP, hemos configurado redes de hilos entrecruzados para ejecutar operaciones lógicas sencillas (AND y OR) mediante el ajuste de los valores de la resistencia de los conmutadores de cruce. La lógica ejecutable, sin embargo, queda limitada por la falta de la operación NOT (la inversión de la señal), que cambia de 1 a 0 y de 0 a 1. Además, en la lógica cableada los niveles de voltaje dejan necesariamente un rastro, y si se intenta realizar demasiadas funciones lógicas en un circuito en serie, los 1 y los 0 llegarán a confundirse y la computación será imposible.

En los circuitos integrados de silicio, tanto la restauración como la inversión de la señal es obra de transistores. Por eso los grupos de Heath y Lieber han decidido fabricar transistores con nanohilos de silicio. DeHon, igual que nosotros, ha descrito unos circuitos lógicos con topología de “embaldosado”, que se construirían con transistores y otros elementos en una estructura entrecruzada. Sin embargo, dado que ahí se utilizaría la microelectrónica actual, se impondrían, al fin y al

## Investigaciones en curso de las arquitecturas de barras cruzadas

| GRUPO(S) | INSTITUCION(ES) | CONMUTADOR |
|---|---|---|
| J. R. Heath/ J. F. Stoddart | Caltech/U.C.L.A. | Monocapa de rotaxanos entre nanohilos de silicio y titanio |
| C. Lieber/ A. DeHon | Universidad de Harvard/Caltech | Transistores de efecto campo con nanohilo de silicio |
| M. Aono | Instituto Nacional de Ciencia de Materiales, Japón | Conductor iónico de sulfuro de plata (conmutador atómico de plata) |
| R. Waser | Centro de Investigación Jülich, Alemania | Movimiento de defectos en películas ferroeléctricas |
| K. K. Likharev | Universidad Stony Brook | Transistor molecular de un solo electrón |
| Quantum Science Research | Laboratorios Hewlett-Packard | Oxidación/reducción de nanohilo metálico |

cabo, las limitaciones antes señaladas y no se podría sobrepasar la Ley de Moore. Como alternativa, investigamos una inversión y restauración de la señal que no utilice transistores.

Estamos construyendo un circuito lógico de barras cruzadas de forma no habitual, con redes de conmutadores y puertas cableadas AND y OR. En este caso los conmutadores funcionan mediante operaciones de “cerrojo” (*latching*). Hemos demostrado su funcionamiento hace poco, con Stewart. Definimos como “1” el nivel de voltaje necesario para activar el conmutador, y como “0” el que lo desactiva. Cualquier hilo trasladará forzosamente su estado presente a un conmutador a cuya entrada esté conectado, transfiriendo así un bit de información de la “lógica” a la “memoria”.

Almacenado ya como estado de memoria, ese bit puede utilizarse en operaciones lógicas posteriores: para ello se conectará el hilo de salida del conmutador a una fuente de voltaje (en nuestro caso, un hilo procedente del reloj que controla los tiempos de las operaciones). Esta nueva conexión sirve para restaurar el voltaje del estado lógico a su valor deseado cuando se haya degradado. Otro truco consiste en intercambiar los voltajes que representan 1 y 0 en los hilos de salida; se invierte así la señal lógica y se obtiene la operación lógica NOT que, combinada con las AND o las OR, es suficiente para cualquier computación. Nos las hemos arreglado, pues, para crear las funciones de restauración e inversión de la señal en un circuito lógico en entrecruzado sin utilizar transistores ni sus propiedades semiconductoras.

### Más allá de los microcircuitos de silicio

El camino hacia una computación universal que supere los circuitos integrados de transistores es todavía incierto, pero durante los últimos años la arquitectura de barras cruzadas ha aparecido como principal competidora para establecer un nuevo paradigma de la computación. Ciertamente queda mucho por hacer. Hay que avanzar con rapidez y al unísono en tres campos diferentes de la investigación: la arquitectura, la física de los dispositivos y la fabricación nanométrica. Tan importante como resolver las cuestiones técnicas será garantizar que se mantenga una buena comunicación entre las disciplinas fronterizas. El éxito requerirá que múltiples grupos de investigadores compitan entre sí y al mismo tiempo cooperen, como hacen los participantes en el reto de DARPA.

La tolerancia a los defectos será elemento imprescindible de cualquier estrategia futura en nanoelectrónica. La arquitectura de barras cruzadas es una solución ideal para establecer un sistema en el que se localicen y eviten los componentes imperfectos y se compensen los errores mediante la codificación. Los circuitos del futuro pueden realmente ser más fiables que los electrónicos actuales, aun cuando comiencen con una elevada proporción de componentes defectuosos. La redundancia incorporada los hará resistentes a las radiaciones, que en los circuitos comunes acarrean fallos catastróficos. En estos sólo degradarían paulatinamente las prestaciones.

Los conmutadores de efecto túnel, que operan dentro de la mecánica cuántica, son muy apropiados para los circuitos de escala nanométrica. A medida que se contraen las dimensiones características de los dispositivos, sus electrones interiores se comportan cada vez más como objetos cuánticos. Debería ser posible reducir estos conmutadores hasta dimensiones cercanas a la de los átomos sueltos. Da una idea de hasta dónde podría llegar la miniaturización de los circuitos electrónicos en el futuro.

### Los autores

**Philip J. Kuekes, Gregory S. Snider y R. Stanley Williams** están desarrollando la próxima generación de técnicas de computación dentro del programa de Investigación Cuántica (QSR) de los laboratorios de Hewlett-Packard (HP) en Palo Alto, California. Kuekes, arquitecto jefe del programa, lleva más de 30 años diseñando y construyendo computadores avanzados; además investiga en mecánica cuántica. Snider ha trabajado en diseño de circuitos lógicos, compiladores, sistemas operativos, síntesis lógicas, procesamiento de señales, seguridad y redes informáticas, y actualmente busca mejorar el diseño estructural nanoelectrónico como consultor de HP. Williams, director del programa QSR, encabeza el grupo multidisciplinar que diseña, construye y prueba nuevos nanocircuitos.

### Bibliografía complementaria

COMPUTACIÓN CONFIGURABLE. John Villaseñor y William H. Mangione-Smith en *Investigación y Ciencia,* n.º 251, págs. 10-16; agosto de 1997.

A DEFECT-TOLERANT COMPUTER ARCHITECTURE: OPPORTUNITIES FOR NANOTECHNOLOGY. J. R. Heath, P. J. Kuekes, G. S. Snider y R. S. Williams en *Science*, vol. 280, págs. 1716-1721; junio de 1998.

COMPUTACIÓN MOLECULAR. Mark A. Reed y James A. Tour en *Investigación y Ciencia,* n.º 287, págs. 56-63; agosto de 2000.

FEYNMAN LECTURES IN COMPUTATION. Edición en rústica. Richard P. Feynman. Edición de Tony Hey y Robin W. Allen. Perseus Books Group, 2000.

# Rescate de proteínas aberrantes

**Consideradas durante largo tiempo inoperantes, las proteínas mutantes patológicas recuperan su funcionalidad si se repliegan con la ayuda de un molde farmacológico**

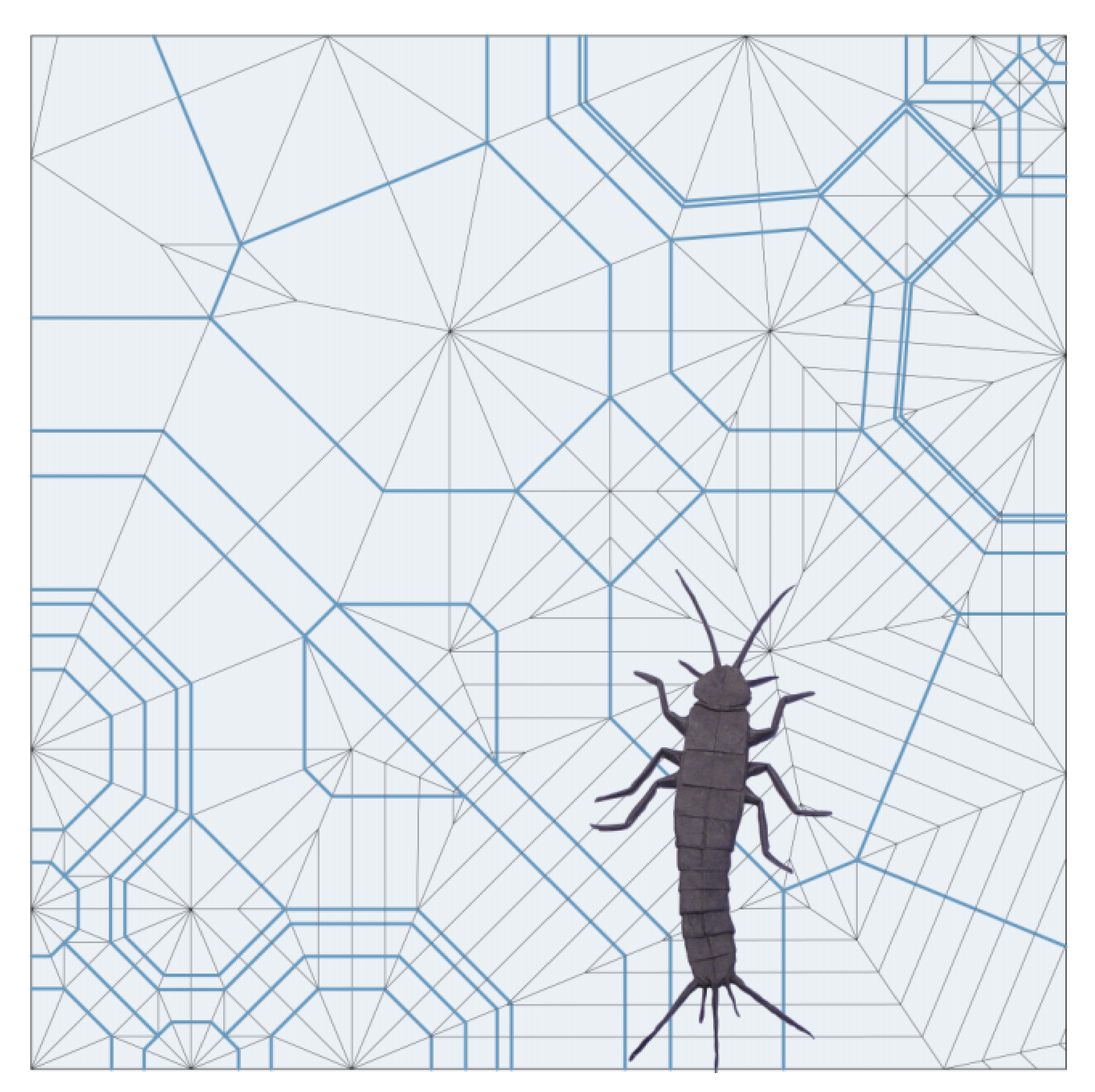
P. Michael Conn y Jo Ann Janovick

Numerosas enfermedades se deben a mutaciones del ADN. Alteran éstas la composición aminoacídica de las proteínas que los genes codifican. En el estudio de enfermedades genéticas se experimenta con células que contienen una mutación y, por tanto, producen una proteína defectuosa, que suele presentar alteraciones funcionales; pensemos, por ejemplo, en un receptor celular que no se une a su ligando o una enzima sin capacidad catalítica. Se dice que estas mutaciones provocan una "pérdida de función".

Hasta ahora se consideraba defectuosas e inservibles las proteínas correspondientes, lo que resulta cierto en algunos casos pero de generalidad cuestionable a tenor de la investigación reciente. De acuerdo con los resultados obtenidos en diversos laboratorios, el nuestro incluido, las mutaciones patológicas provocan a menudo que la proteína adopte un plegamiento defectuoso y se extravíe; a la manera de una carta con el código postal equivocado y una dirección ilegible, la proteína aberrante no alcanza su destino en el interior de la célula. Este descubrimiento entraña repercusiones terapéuticas de interés: resulta mucho más fácil corregir el rumbo de una proteína mutada en el interior de la célula que reemplazar, mediante terapia génica, un gen mutante.

Las proteínas se extravían cuando se pliegan de forma incorrecta, un yerro frecuente incluso en células normales. Y ello a pesar de las chaperonas, moléculas que ayudan a las proteínas a adoptar la estructura tridimensional, o *conformación*, correcta. Cuando el mecanismo celular de control de calidad (CC) identifica una proteína mal plegada (entre las que se incluyen la mayoría de las mutantes), la marca, para luego destruirla o reciclarla.

En nuestro laboratorio hemos experimentado con chaperonas farmacológicas. Las *farmacoperonas* en cuestión, así las hemos llamado, corrigen la asignación de la ruta intracelular de una proteína que, aunque mal plegada, conserva, en potencia, la funcionalidad. De ese modo se revierte, en células en cultivo, una de las causas del *hipogonadismo hipogonadotrópico*, un trastorno hormonal. Los resultados sugieren una vía terapéutica basada en la reposición de proteínas aberrantes. (La terapia génica procede con idéntico enfoque, aunque entraña mayores riesgos.) Se aplicaría, en principio, a cualquier enfermedad provocada por un plegamiento proteico defectuoso: desde la fibrosis quística hasta enfermedades de aparición tardía (alzheimer, cataratas y algunos tipos de cáncer), pasando por retinitis pigmentaria y otros trastornos congénitos.



ORIGAMI DEL PECECILLO DE PLATA Y PLANTILLA, CORTESIA DE ROBERT J. LANG/*American Scientist*

1. EN EL ARTE JAPONES DEL ORIGAMI (papiroflexia) se crean complejas esculturas tridimensionales a partir de una simple hoja de papel mediante una serie de precisos pliegues y torsiones. Así lo muestra la pareja de la imagen: plantilla y producto terminado. De forma análoga, una proteína empieza siendo una hilera (unidimensional) de aminoácidos, que, a través de un proceso de plegamiento asistido por chaperonas, se convierte en una compleja estructura tridimensional, capacitada para desempeñar las funciones celulares. Sin embargo, las mutaciones en el ADN provocan cambios en la secuencia aminoacídica que frustran el plegamiento normal de la proteína. Estas alteraciones resultan, a menudo, patológicas. La investigación reciente nos indica que un gran número de mutantes defectuosos de una proteína receptora recuperan su funcionalidad cuando se pliegan con la ayuda de determinada "farmacoperona". La estrategia se nos ofrece prometedora para el tratamiento de enfermedades genéticas.

## "Papiroflexia" molecular asistida

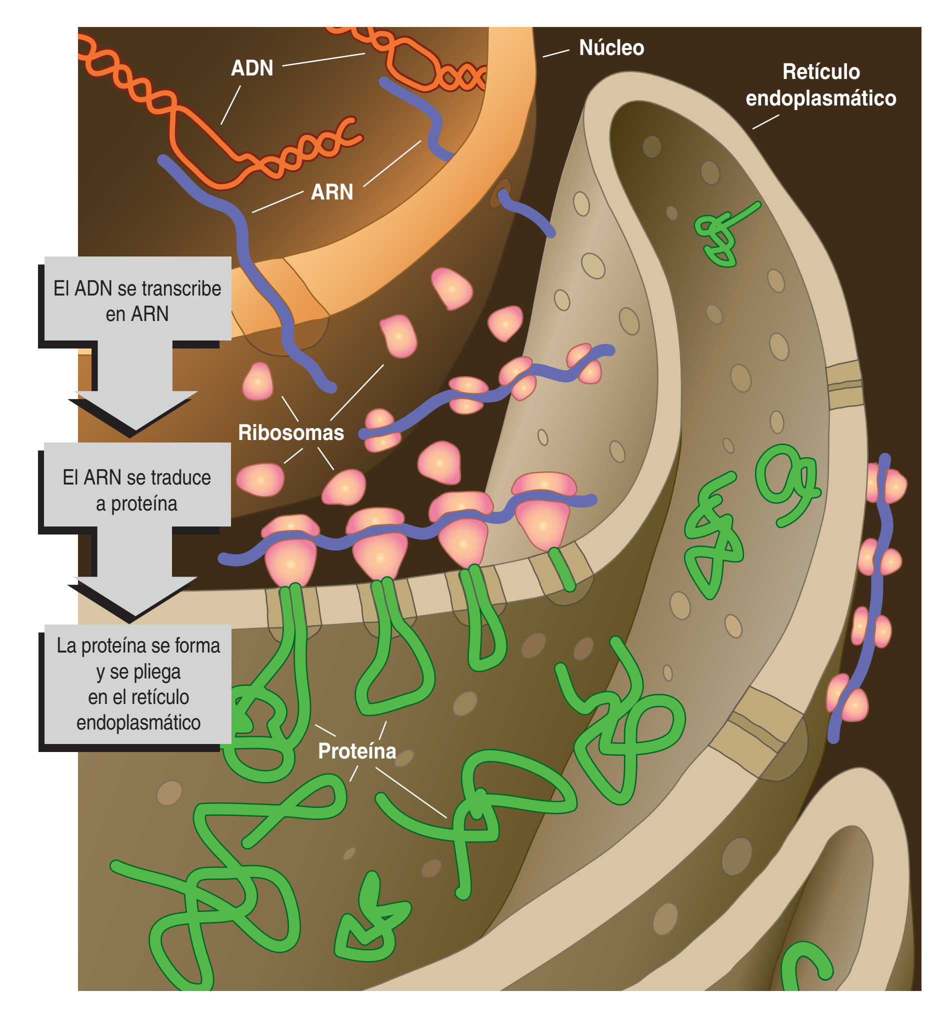
El plegamiento de las proteínas constituye un proceso complejo, difícil de llevar a cabo en el abigarrado interior de la célula. Según la proteína y su destino, el polipéptido se sintetiza en los ribosomas del citoplasma o en los ribosomas que residen en el retículo endoplasmático (RE). El plegamiento de los productos proteicos se acomete de forma inmediata o al cabo de varios días, mientras flotan libremente en el citoplasma o permanecen confinados en el interior del RE u otros orgánulos.

Con independencia de la velocidad o lugar de síntesis, la mayoría de las proteínas adoptan su conformación a través de diversas etapas. Según los modelos actuales, el esqueleto protei-

co se pliega en grupos de cuatro o más aminoácidos para evitar interferencias con las regiones voluminosas o dotadas de carga. Se cree que el proceso que lleva a las proteínas a adoptar su conformación activa final no es espontáneo.

En células vegetales y animales, las proteínas destinadas a ser secretadas o a residir en la membrana celular se sintetizan en el retículo endoplasmático, donde una espesa sopa de moldes, enzimas y azúcares favorecen unas conformaciones e inhiben otras. Estos guías ejecutan tandas sucesivas de complejas modificaciones, bajo la mirada atenta del sistema celular de control de calidad. El sistema vigila las proteínas nuevas desde que se sintetizan hasta que alcanzan su destino en el interior de la célula y marca a las mal plegadas o mal procesadas mediante chaperonas endógenas y sensores que reconocen conformaciones anómalas.

Mediante la eliminación de las proteínas defectuosas, el sistema de control protege a la célula de la actividad aberrante de aquéllas y mantiene el equilibrio entre la síntesis, la maduración y la degradación de proteínas. Impide también la acumulación de proteínas descarriadas y dirige el transporte de las proteínas sintetizadas a otros compartimentos celulares. Asimismo, evita que las proteínas parcialmente plegadas o los ensamblajes proteicos incompletos, potencialmente tóxicos para la célula, escapen prematuramente del retículo endoplasmático.




2. EL ADN NUCLEAR contiene la información que especifica la secuencia aminoacídica de todas las proteínas de la célula. El ARN transporta una copia de esta información al compartimento citoplasmático. Con la ayuda de los ribosomas y de otras moléculas, el código del ARN se traduce a una cadena de aminoácidos que configura una proteína. Las proteínas destinadas a la secreción o de membrana se originan en el retículo endoplasmático. Se suponía antaño que la cadena proteica naciente se plegaba de forma espontánea, pero sabemos ya que las chaperonas colaboran en el plegamiento.

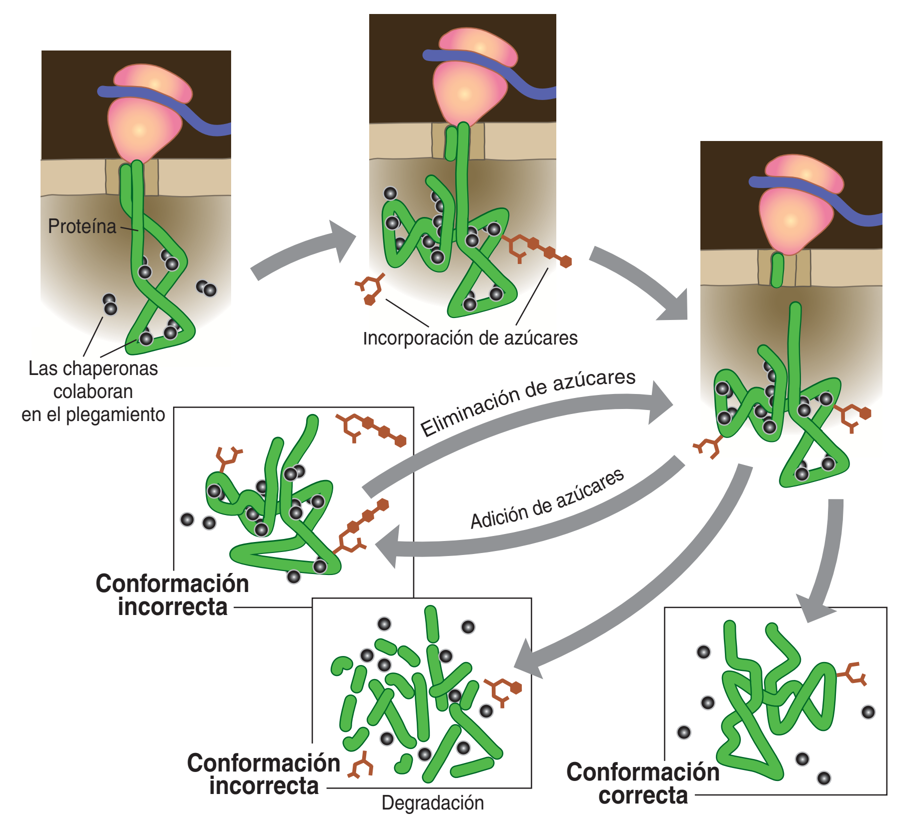
TOM DUNNE/*American Scientist*

La eficacia del sistema de control de calidad depende, en gran medida, de su capacidad para detectar las proteínas procesadas de forma incompleta o incorrecta. Una de las notas distintivas de una proteína mal plegada estriba en la presencia de regiones hidrofóbicas expuestas. Las chaperonas del retículo endoplasmático interaccionan con dichas regiones y retienen las proteínas que las poseen.

El mecanismo de control de calidad se sirve también de la adición y sustracción de azúcares a la proteína. La conjunción crea estructuras que facilitan la identificación de las moléculas aberrantes.

Antaño se suponía que las proteínas defectuosas y los fragmentos proteicos se digerían en el retículo endoplásmico. Sabemos ya que las moléculas mal plegadas se expulsan del retículo endoplasmático para ser degradadas por el *proteosoma*, un sistema de eliminación de residuos que fragmenta las proteínas indeseadas. También la exportación de una proteína aberrante unida a chaperonas está asociada al reclutamiento de un proteosoma. En ambos casos, la adición covalente de múltiples copias de *ubiquitina* (proteína de tamaño reducido) señala a las proteínas candidatas a ser destruidas. Un cúmulo de estas señales podría facilitar la extracción del polipéptido de la membrana del RE mediante la entrada de moléculas auxiliares; al propio tiempo, opera como baliza para el proteosoma.

El sistema de control de calidad encuentra una limitación determinante en el reconocimiento de proteínas con conformación defectuosa, que se basa en criterios químicos, no funcionales. La presencia de una superficie hidrofóbica expuesta, característica habitual de proteínas mal plegadas o perjudiciales, no informa de la operatividad de las mismas. Cuando se trata de comprender la relación entre el sistema de control de calidad y los datos obtenidos en los experimentos con farmacoperonas, conviene tener en cuenta que no todas las proteínas mutantes destinadas a ser destruidas carecen de actividad.




3. LAS CHAPERONAS SE UNEN A LAS PROTEINAS NACIENTES, a medida que se van sintetizando para facilitar el plegamiento. El sistema de control de calidad de la célula utiliza también las chaperonas para reconocer rasgos que suelen indicar un plegamiento erróneo (regiones hidrofóbicas expuestas, por ejemplo). En función del diagnóstico, las chaperonas añaden o sustraen azúcares y, en última instancia, distinguen las conformaciones correctas de las incorrectas. Las proteínas que superan el control se encaminan hacia su lugar de destino, donde deberán llevar a cabo su función en el interior de la célula. Las que fracasan podrían incorporarse a la lista de candidatas a la degradación o sufrir un reprocesamiento, en un intento por corregir su alteración estructural.

A las mutaciones, hemos de agregar otros factores causantes de plegamientos anómalos. Recordemos el exceso de proteínas, los cambios de temperatura, el estrés oxidativo y algunas señales celulares.

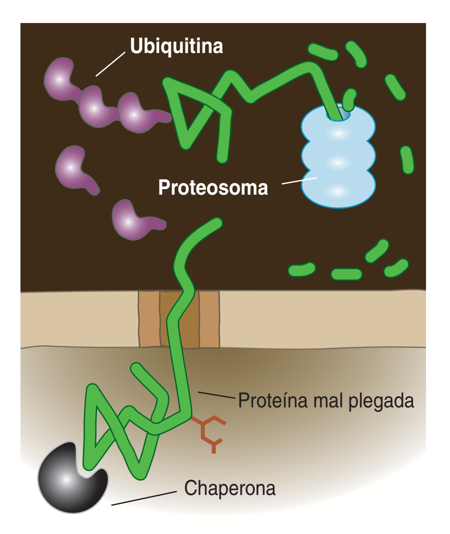
La célula interpreta el plegamiento defectuoso de algunas proteínas como una pérdida de funcionalidad, dado que ninguna de éstas escapa al sistema de control de calidad. Puede ocurrir también que las proteínas mal plegadas se peguen unas a otras y, por esa vía, formen agregados potencialmente tóxicos en el interior de la célula o produzcan una acumulación extracelular de placas amiloides.

En el curso de los últimos diez años, la investigación se ha propuesto aclarar la vinculación de un plegamiento anómalo con la aparición de ciertas enfermedades. Se han venido buscando también terapias que eviten o corrijan las anomalías estructurales. En este sentido, el rescate, mediante chaperonas farmacológicas, de proteínas mal plegadas y extraviadas constituye una de las vías más prometedoras.

## Extravío por plegamiento incorrecto

Nuestro interés por el plegamiento proteico comenzó con el descubrimiento de una mutación en el gen que cifra un receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. El gen mutante procedía de un paciente que sufría hipogonadismo hipogonadotrópico. Esta enfermedad impide que se produzca una liberación suficiente de testosterona, lo que imposibilita una espermatogénesis normal. En la mayoría de los varones, el hipotálamo libera hormona liberadora de gonadotropina al torrente sanguíneo, provocando que la glándula pituitaria segregue la hormona luteinizante y la posterior secreción de testosterona por parte de las gónadas.

Los que padecen hipogonadismo hipogonadotrópico, en cambio, suelen contar con una cantidad reducida, si no nula, de hormona luteinizante y, por tanto, presentan niveles escasos de testosterona. En este caso, los niveles de hormona luteinizante del paciente no aumentaron cuando su médico, Juan Pablo Méndez, del Instituto Mexicano de Seguridad Social, le suministró una dosis de hormona liberadora de gonadotropina. Ello nos hizo sospechar que el fallo se encontraba en el receptor para esa hormona. Cuando en el laboratorio de Méndez secuenciaron el gen, descubrieron una mutación en el aminoácido 90 que reemplazaba un ácido glutámico dotado de carga negativa por una lisina dotada de carga positiva. Apoyándonos en las




4. LAS PROTEINAS MAL PLEGADAS se marcan, mediante la adición covalente de ubiquitina, una proteína de escaso tamaño reducido, para su posterior destrucción. Una vez se ha unido la primera molécula de ubiquitina, se le incorporan otras, creando un agregado de ubiquitinas que atrae al proteosoma; en el interior de esta estructura en forma de barril se corta la proteína en pedazos. La ubiquitina marca también proteínas transmembrana, así los receptores de hormonas, para que se extraigan de la membrana, interviene, pues, en el reciclaje continuo de las proteínas celulares. Como su nombre indica, la ubiquitina se encuentra en todas las células eucariotas, casi sin excepción.

TOM DUNNE/*American Scientist*

letras que designan los aminoácidos intercambiados, denominamos a este mutante E90K.

Cuando nuestro equipo de Oregón introdujo el gen clonado en células en cultivo, las que portaban la versión mutante no se unían a la hormona liberadora de gonadotropina y no generaban las señales intracelulares apropiadas. Dedujimos que el mutante estaba incapacitado para dicha unión (una interpretación coherente la información disponible en aquel momento).

A modo de divertimento acometimos un experimento adicional. Modificamos el receptor E90K para que dirigiera la proteína hacia la membrana plasmática, el lugar más indicado para el buen funcionamiento de un receptor. Estas "secuencias señal" se encontraban alejadas del aminoácido 90; era poco probable que interaccionasen con él. Para nuestra sorpresa, el mutante E90K redirigido operó de forma correcta. De hecho, funcionó incluso mejor que la versión silvestre (no mutada). Por tanto, el receptor mutante no era defectuoso, sino sólo incapaz de alcanzar la membrana plasmática.

## Farmacoperonas al rescate

¿Cómo rescatar las proteínas extraviadas y mal plegadas? Para responder, se nos ocurrió utilizar compuestos peptidomiméticos (estructuras que remedan los ligandos peptídicos del receptor, aunque de un tamaño menor y, a diferencia de los péptidos, se introducen en las células). Empleamos antagonistas porque no queríamos que el receptor se activase durante el proceso de "salvamento".

Necesitábamos una molécula de tamaño reducido e hidrofóbica (dos requisitos para acceder al interior celular), cuya estructura operara a modo de molde y sobre el cual el mutante se plegara de forma correcta, hurtándose así al sistema de control de calidad. Nuestra molécula ideal debería unirse al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina con especificidad y afinidad elevadas. La especificidad minimizaría las interacciones con otras proteínas del interior de la célula; si el agente se empleara algún día en la práctica clínica, tales interacciones provocarían efectos secundarios. La afinidad maximizaría los efectos del fármaco. Sin embargo, éste debía poder separarse del receptor una vez rescatado; por tanto, la unión tenía que ser, además, reversible. Y una condición más: la molécula debía ser estable en el medio celular. La interpretación de los datos sería más sencilla si no hubiera que tomar en consideración la posibilidad de que el compuesto se degradase durante el experimento.

Wallace T. Ashton y Mark T. Goulet, de los Laboratorios Merck, han obtenido una molécula que reúne justamente estos atributos. En un principio la denominada IN3 se creó mientras se buscaba un fármaco de tamaño reducido que se incorporase al sistema circulatorio y se uniese al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina.

Para comprobar el efecto de nuestro molde exógeno, lo añadimos a células en cultivo portadoras de la versión mutante del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. Esperábamos que IN3 penetrara en las células y en el retículo endoplásmico, se uniera a la proteína mutante conforme se iba sintetizando e instara su plegamiento correcto. Si E90K se plegara de forma adecuada, sortearía el control de calidad y proseguiría su camino hacia la membrana. Una vez en la superficie, los siete segmentos del receptor que atraviesan la membrana deberían mantenerlo con la conformación apropiada, de suerte que pudiéramos retirar el fármaco y quedarnos con un receptor operativo. La eliminación del IN3 constituía un paso crítico: se trataba de un antagonista y, por tanto, bloquearía el receptor e inhibiría su respuesta a niveles normales de hormona liberadora de gonadotropina.

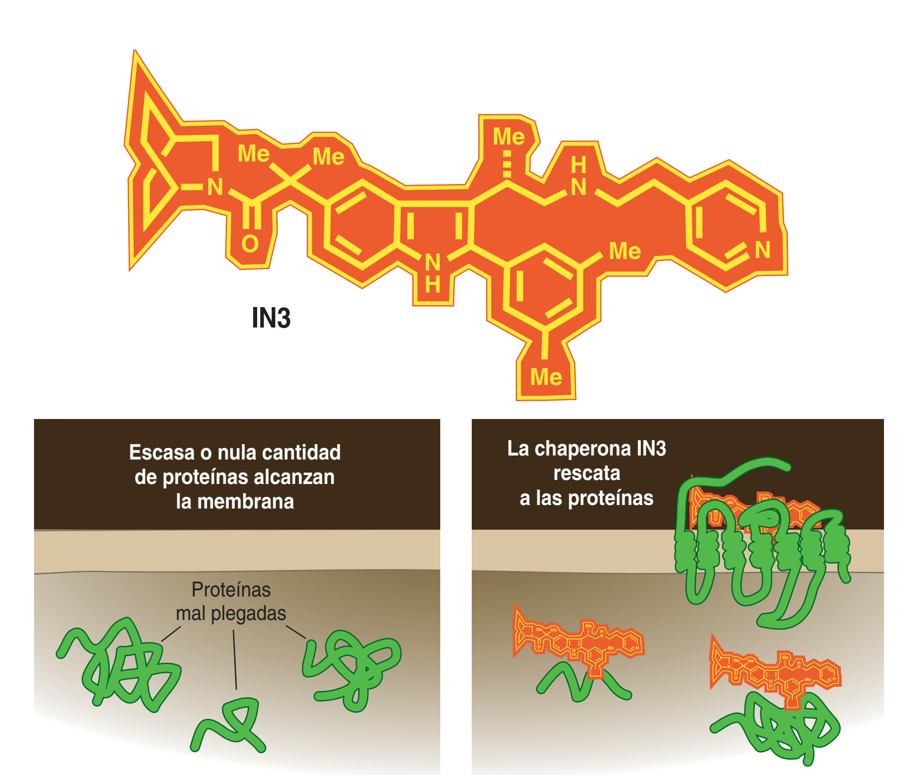
Funcionó. El molde farmacológico rescató con éxito el receptor mutante de entre los residuos que no habían superado el control de calidad. Demostramos así que, en presencia de IN3, el receptor siguió su camino hacia la superficie de la célula. Pero, ¿se comportó el receptor mutante igual que el normal? Comprobamos que el mutante redirigido reconocía

5. EL RECEPTOR HUMANO DE LA HORMONA liberadora de gonadotropina constituye una proteína transmembrana formada por 328 aminoácidos (representados por letras en el esquema de la figura). Varias sustituciones aminoacídicas de esta proteína (*las marcadas en negro*) se han relacionado con el hipogonadismo hipogonadotrópico, una enfermedad caracterizada por niveles muy bajos o nulos de ciertas hormonas que se activan en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropina. Se sabe que el receptor atraviesa la membrana siete veces y que determinadas regiones se proyectan hacia los espacios intracelular y extracelular. Sigue sin conocerse su estructura molecular exacta.

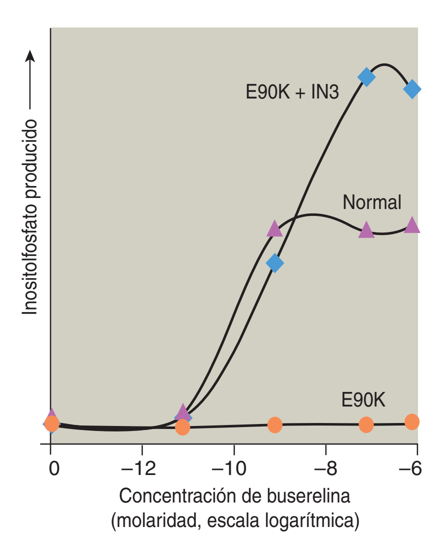
TOM DUNNE/*American Scientist*

se rescataron trece de ellos. De los quince mutantes con un aminoácido cambiado, los dos que fallaron se encontraban muy cerca uno de otro. Tal vez los cambios afectasen a una región crítica para la unión al ligando o para la activación de los efectores de forma que silenciaran a una proteína perfectamente plegada y ubicada; eso era lo que se presumía para las mutaciones que provocaban disfunción. O quizá los dos que no respondieron al tratamiento estaban tan mal plegados, que IN3 se veía incapaz de rescatarlos.

Llamó nuestra atención el fenómeno siguiente: 11 de las 15 sustituciones aminoacídicas alteraban la dotación de carga eléctrica; por ejemplo, de carga positiva a negativa o de ausencia de carga a carga, positiva o negativa. Tales modificaciones, si bien resultan irrelevantes para la carga global de la proteína, alteran la estructura del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. Nos sorprendió que bastara una sola carga de un total de 328 aminoácidos para causar tamaño cambio. Los resultados sugerían que el receptor de la hormona liberadora




6. EL COMPUESTO IN3 guarda semejanza con un péptido. Sin embargo, es lo bastante pequeño e hidrofóbico como para atravesar la membrana celular y alcanzar el retículo endoplasmático. En ausencia de IN3, los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina portadores de la mutación E90K se pliegan incorrectamente; son degradados antes de alcanzar su destino en la superficie celular. El IN3 se une al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina a medida que se va sintetizando en el retículo endoplasmático, lo que ayuda al receptor naciente a adoptar un plegamiento correcto, incluso en presencia de algunas mutaciones; le faculta también para superar el control de calidad de la célula. IN3 compite con la hormona liberadora de gonadotropina del propio organismo en la unión al receptor; ello significa que interaccionan con la misma región de la proteína, si bien el lugar específico al que se une IN3 no se ha determinado.




7. LOS E90K MUTANTES RESCATADOS CON IN3 alcanzan la membrana plasmática, donde operan incluso mejor que sus homólogos normales. La actividad del receptor se mide en razón de la producción de inositolfosfato (la señal intracelular que emite el receptor de hormona liberadora de gonadotropina) en respuesta a la buserelina, un compuesto que remeda los efectos de hormona liberadora de gonadotropina.

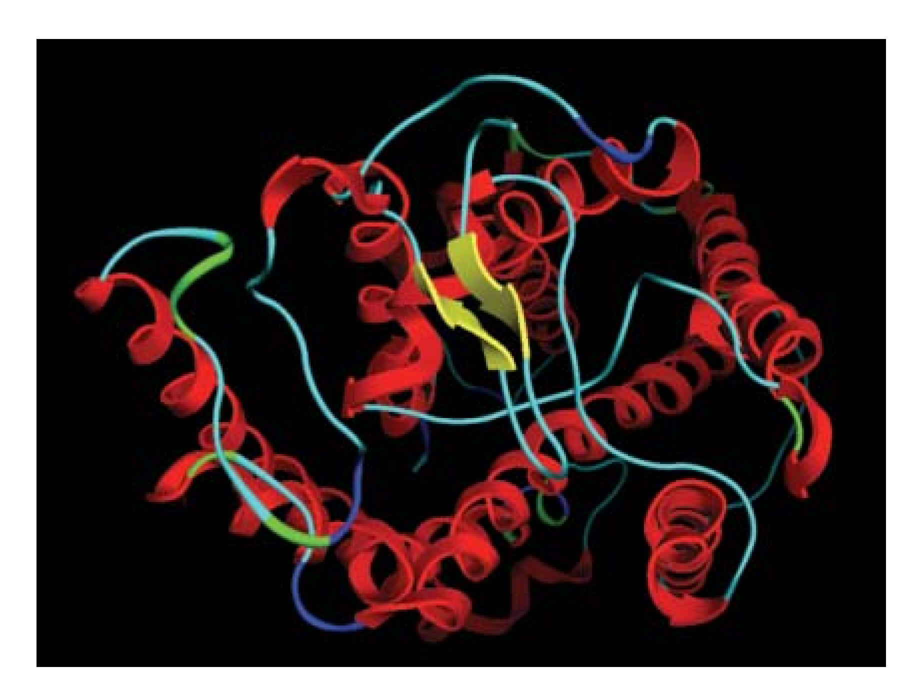
TOM DUNNE/*American Scientist*

los mismos agonistas y antagonistas que la forma silvestre y que se unía a ellos también con idéntica afinidad. La tasa de recambio de la proteína mutante era la misma; una vez incorporada a la membrana plasmática, se reciclaba con normalidad. Además, pareció que el receptor mutante se acoplaba sin problemas con sus proteínas efectoras, puesto que generaba, en respuesta a la hormona, mensajeros intracelulares similares a los originados por el receptor silvestre. En cada ensayo, la versión rescatada operaba exactamente igual que la normal. El mutante nunca perdió su función, sólo el rumbo.

## Al rescate de otras mutaciones

Por la fecha en que terminamos este estudio, otros laboratorios habían ya descrito 17 mutaciones más en genes del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina procedentes de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. Queríamos saber si nuestra técnica de rescate para este receptor resultaba eficaz sólo con el mutante E90K o si funcionaría también con los otros. Los 17 errores se encontraban dispersos por todo el gen: quince de ellos ocasionaban cambios en un solo aminoácido de la proteína, uno provocaba el corte y empalme incorrecto del ARN mensajero y otro hacía que el receptor fuese más corto de lo habitual. Nuestra técnica no consiguió salvar los dos últimos, porque originaban una proteína incompleta.

Reconstruimos todos los genes mutantes en el laboratorio, los introdujimos en células en cultivo y acometimos la síntesis de la proteína receptora; quedó demostrada la incapacidad de la célula para unirse a la hormona liberadora de gonadotropina. Cuando añadimos IN3,



8. MODELO DEL RECEPTOR de hormona liberadora de gonadotropina. Se trata de una estructura hipotética de la conformación correcta, según se vería desde el exterior de la célula. Se piensa que la hormona liberadora de gonadotropina se une a la cavidad formada por los siete dominios transmembrana (*helicoides en rojo*). Además, es probable que interaccione también con los bucles extracelulares (*azul y verde*) y con una región con estructura de hoja beta antiparalela (*flechas amarillas*). Cabe señalar que esta estructura se halla incompleta; la determinación estructural de las proteínas de membrana entraña suma dificultad porque resultan inadecuadas para los métodos de difracción de rayos-X.

CORTESIA DE RALPH T. MOSELY, MERCK & COMPANY/*American Scientist*

de gonadotropina humana era muy sensible a las perturbaciones.

Ninguna de las mutaciones observadas en los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico era *conservativa*, es decir, cambiaba un aminoácido por otro con propiedades semejantes: por ejemplo, alanina por glicina o treonina por serina (ambas parejas sólo difieren en un grupo metilo —$CH_3$). Asimismo, no observamos ningún ejemplo en el que la simple sustitución de un aminoácido hidrofóbico por otro también hidrofóbico (valina por alanina), de uno dotado de carga positiva por otro dotado de carga positiva (lisina por arginina) o de uno con carga negativa por otro con carga negativa (aspartato por glutamato) resultase patológico. Algunas de estas mutaciones se producen, sin la menor duda: pero, o bien se encuentran silenciadas desde el punto de vista clínico (no causan enfermedad) o provocan la muerte (o infertilidad) de cualquier embrión que las porte.

## Efecto negativo dominante

El traslado de las proteínas transmembrana, incluido el receptor de la hormona liberadora de gonadotropina, desde el retículo endoplasmático hasta la membrana plasmática entraña cierta complejidad. Las proteínas que se encuentran cómodas en una membrana lipídica no son solubles en los contenidos acuosos del resto de la célula. En el caso de una proteína con siete dominios transmembrana (el receptor de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo), la alternancia de dominios hidrofílicos e hidrofóbicos dificulta el desplazamiento a través del citoplasma. Parece que la célula soluciona este problema mediante el transporte conjunto de un grupo numeroso (oligómero) de receptores. Los dominios hidrofóbicos se orientan, enfrentados entre sí, hacia el interior el oligómero y se ocultan del citosol; los hidrofílicos, en cambio, quedan expuestos hacia el exterior, para que interaccionen con el agua circundante. Esta asociación molecular facilita, desde el punto de vista termodinámico, el transporte de los receptores hasta la membrana plasmática.

Pero la oligomerización puede resultar perjudicial, pues la "manzana podrida" termina por corromper todo el "cesto". Este escenario se pone de manifiesto en las personas portadoras de una copia normal y una copia defectuosa del gen. A pesar de que en un oligómero pueden mezclarse proteínas plegadas correctamente y proteínas mal plegadas, ocurre con frecuencia que el sistema de control de calidad reconoce a los mutantes y marca toda la estructura para su posterior eliminación. Así, se destruye la proteína mutante, pero también la silvestre. Es el llamado efecto "negativo dominante": la mutación provoca daños que no se producirían por la simple ausencia de ese gen.

Para hacer visible ese efecto recurrimos a la microscopía confocal. Fusionamos el gen del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina con el gen que codifica la proteína fluorescente verde (PFV). La "proteína quimérica" resultante reveló la ubicación intracelular de los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina, mediante los destellos que emitía al ser irradiada con luz de una longitud de onda determinada. Las células portadoras del receptor quimérico mostraban parte de la señal verde en el retículo endoplasmático, pero la mayoría siguió su ruta hacia la membrana externa. Sin embargo, cuando añadimos el mutante E90K a la vez que la quimera, la señal fluorescente aparecía confinada en el retículo endoplasmático, incapaz de alcanzar la superficie. La farmacoperona IN3 revertía el esquema: devolvía la proteína quimérica a su emplazamiento correcto en la membrana externa, incluso en presencia del receptor mutante. Por tanto, IN3 rescataba ambas versiones, la mutante y la normal.

## Normas de salvamento

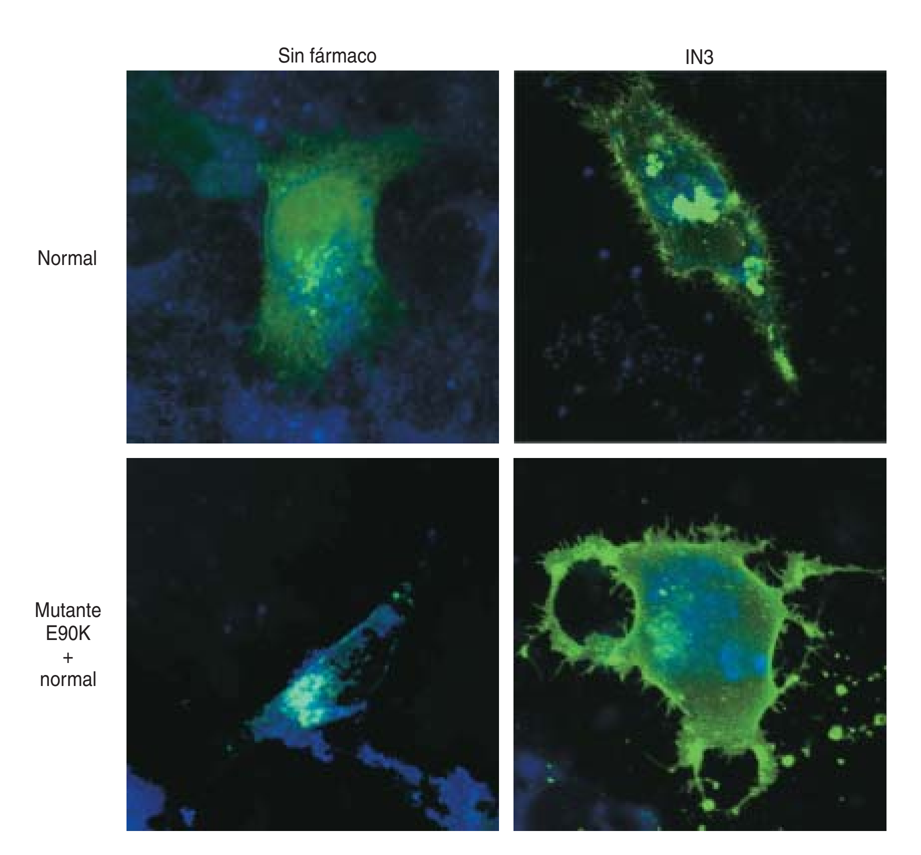
El rescate de proteínas mediante farmacoperonas puede aplicarse, en potencia, al tratamiento de cualquier enfermedad provocada por una proteína mal plegada o descarriada. Nuestros experimentos han corroborado la hipótesis para el hipogonadismo hipogonadotrópico. Pero, ¿cuáles son los principios generales aplicables a terapias contra la enfer-

medad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (versión humana de la enfermedad de las vacas locas), la cardiomiopatía hipertrófica y otras alteraciones del plegamiento proteico?

Para comprobar si nuestros resultados se limitaban al IN3, buscamos otras moléculas que pudiesen también rescatar a mutantes del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. Ensayamos con un compuesto semejante, aunque con una baja constante de afinidad: no funcionó. Los antagonistas proteicos fracasaron también, pese a unirse a los receptores silvestres alojados en la superficie de las células en cultivo. A tenor de los resultados, las proteínas aparecían demasiado grandes o demasiado cargadas (dotadas de un exceso de carga eléctrica) para introducirse en la célula y unirse al receptor.

Sí se mostraron eficaces, sin embargo, antagonistas que, igual que IN3, eran petidomiméticos. Varios indoles, quinolonas y eritromicina superaron la prueba: se unían al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. Todos ellos rescataron E90K en mayor o menor grado. Apoyados en ese conocimiento, establecimos unas "normas básicas de salvamento": la eficacia de las moléculas de un mismo grupo químico era proporcional a su afinidad para con el receptor de la hormona liberadora de gonadotropina; dentro de cada grupo, los ligandos con mayor afinidad funcionaban mejor; entre grupos, el factor más determinante era la solubilidad relativa, vale decir, la capacidad para atravesar la membrana celular y alcanzar la proteína naciente.

¿Y si una farmacoperona estabilizara una proteína sin unirse al mismo lugar que el ligando natural? Tal contingencia resultaría ventajosa, pues no exigiría la eliminación del fármaco previa a la actuación del receptor rescatado. Esta hipótesis nos recordaba la miríada de compuestos que las compañías farmacéuticas analizan en busca de propiedades específicas. Su interés se centra en moléculas que operen como agonistas o antagonistas de la diana de interés. Pero se trata de un criterio de búsqueda demasiado restrictivo; se olvidaría de toda una farmacoperona que no




9. EN CELULAS EN CULTIVO, el IN3 rescata al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina mutante e incrementa la eficacia del plegamiento de la proteína normal. En ausencia del fármaco, el receptor normal (*verde*) aparece sobre la superficie de la célula y en el retículo endoplasmático (*teñido de azul*). Cuando están presentes el receptor normal (*verde*) y el mutante E90K (*sin marcar*), en cambio, casi todas las proteínas receptoras (normales y mutantes) se degradan y pocas, si alguna, alcanzan la membrana externa. En ambos casos, la adición de IN3 incrementa la cantidad de proteína receptora presente en la superficie celular y la cantidad total de proteína receptora, quizá porque un plegamiento más eficaz se traduce en un aumento del número de receptores de hormona liberadora de gonadotropina que superan el sistema de control de calidad de la célula. Estas imágenes representan apilamientos de múltiples secciones ópticas a través de la célula.

P. MICHAEL CONN Y JO ANN JANOVICK/*American Scientist*

fuese ni agonista ni antagonista. En los archivos de los laboratorios farmacéuticos podría haber multitud de estructuras útiles que se han descartado en razón de unos criterios poco exhaustivos.

Si el rescate de proteínas mutantes basado en la asistencia de su plegamiento puede convertirse en una nueva vía terapéutica, ¿por qué no imaginar fármacos que aplicasen la misma estrategia a proteínas normales? Si una farmacoperona alterase la velocidad de plegamiento de una proteína normal, provocaría un plegamiento defectuoso y su posterior degradación. Este "naufragio proteínico" podría facilitar la inhibición de genes cancerígenos descontrolados o aportar nuevas perspectivas para la anticoncepción.

## Otras proteínas recuperables

Con los resultados obtenidos con el receptor de la hormona liberadora de gonadotropina, especulamos sobre qué mutantes patológicos serían óptimos candidatos para el rescate mediante compuestos peptidomiméticos de tamaño reducido y permeables.

De entrada la proteína aberrante no debería portar mutaciones en aminoácidos esenciales para la unión al ligando (en el caso de proteínas receptoras), la unión al sustrato o a cofactores (en el caso de enzimas), la unión a iones (en el caso de canales iónicos) o para la interacción

| Anomalía proteica | Trastorno | Proteína(s) responsable(s) |
|---|---|---|
| Extravío | Fibrosis quística<br>Amiloidosis sistémica<br>Diabetes insípida nefrogénica<br>Cáncer<br>Hipogonadismo hipogonadotrópico<br><br>Retinitis pigmentaria<br>Enfisema<br>Deficiencia hepática de α1-antitripsina | CFTR (canal de iones cloruro)<br>Fibrillas amiloides<br>Acuaporina-2, receptor V-2<br>Supresor tumoral p53<br>Receptor de hormona liberadora de gonadotropina<br>Rodopsina, receptores carotenoides<br>α1-antitripsina<br>α1-antitripsina |
| Agregación | Enfermedad de Alzheimer<br>Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob<br>Encefalopatías espongiformes<br>Anemia falciforme<br>Enfermedad de Parkinson<br><br>Cataratas | Amiloide, proteína tau<br>Amiloide<br>Glicoproteína prion<br>Hemoglobina<br>α-sinucleína, parkina, ubiquitina C, proteínas del cristalino<br>Proteínas del cristalino |
| Negativo dominante | Cardiomiopatía hipertrófica | Troponina T |

10. LAS PROTEINAS MAL PLEGADAS se hallan en el origen de numerosas enfermedades, algunas de las cuales se listan. El ejemplo del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina sugiere que las terapias basadas en farmacoperonas rescatarían algunas de estas proteínas aberrantes y recuperarían su funcionalidad.

TOM DUNNE/*American Scientist*

con otros efectores (en el caso de las proteínas G y otras moléculas de señalización). Estas mutaciones comportan una pérdida de función, incluso en los mutantes que están correctamente plegados y alojados.

En segundo lugar, las deleciones y los truncamientos notables generan una proteína irrecuperable, debido a la ausencia de elementos necesarios para restablecer estructuras de orden superior.

En tercer lugar, la pérdida o ganancia de ciertos aminoácidos puede representar un obstáculo insalvable para el rescate farmacológico. El aminoácido cisteína forma enlaces covalentes con otras cisteínas de la proteína, enlaces de suma importancia para el mantenimiento de la conformación. La ausencia o la formación inadecuada de tales uniones puede resultar tan perjudicial, que la proteína no se pliegue correctamente ni siquiera en presencia de un molde. De manera análoga, la pérdida o ganancia de prolina puede limitar o bloquear el rescate del mutante, porque fuerza la aparición de giros en el esqueleto proteico. La estructura nativa de algunas proteínas puede exigir un giro brusco que las farmacoperonas no pueden corregir. Otros candidatos dudosos para el rescate son los mutantes en los que las sustituciones de aminoácidos impiden o favorecen la formación de puentes de hidrógeno, interacciones decisivas para el mantenimiento de la estructura de las proteínas.

En cuarto lugar, también las mutaciones que introducen residuos de tamaño reducido (glicina o alanina) dan lugar a candidatos propicios para las terapias con farmacoperonas. A diferencia de los problemas derivados de la introducción de un aminoácido voluminoso (valina, triptófano o treonina), la incorporación de aminoácidos de menor tamaño dota de mayor libertad de movimiento y, por tanto, facilita el plegamiento asistido por un molde y aumenta la eficacia de un rescate farmacológico.

## Plegamientos aberrantes patológicos

Amén de las mutaciones en genes específicos, todo tipo de estrés celular causa errores generalizados en el plegamiento, modificación o direccionamiento de las proteínas; cualquiera de estas alteraciones provocan su degradación en manos de la maquinaria del control de calidad. Sin embargo, es de suponer que un exceso de moléculas defectuosas en el interior de la célula anularía el sistema de eliminación de residuos y provocaría la acumulación de proteínas aberrantes en el retículo endoplasmático. Se piensa que la acumulación y agregación de proteínas mal plegadas son las responsables de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, la enfermedad de Parkinson y las patologías priónicas, así como las cataratas de aparición temprana, la deficiencia de α1-antitripsina, la diabetes mellitus de tipo II y la amiloidosis sistémica. En todos estos trastornos, intervienen proteínas o fragmentos proteicos que convierten su conformación soluble normal en fibras insolubles y pegajosas (amiloides). Como ocurre con el β-amiloide en el caso de la enfermedad de Alzheimer o la α-sinucleína en la enfermedad de Parkinson, estas proteínas se aglutinan para formar agregados fibrilares. Los agregados insolubles se forman en el interior y en el exterior celular.

A diferencia de los amiloides que forman agregados, la mayoría de las enfermedades relacionadas con el plegamiento proteico están causadas, simplemente, por la degradación de la proteína mutante o por su ubicación errónea en el interior de la célula. Un gran número de estos trastornos, entre ellos la retinitis pigmentaria, la fibrosis quística, la diabetes insípida y algunas formas de hipercolesterolemia familiar, afectan a proteínas de membrana. En el caso de la hipercolesterolemia familiar, diversas mutaciones del receptor de la lipoproteína de baja densidad engendran un procesamiento defectuoso que atrae la atención del sistema de control de calidad, que luego marca al receptor para su degradación. La fibrosis quística se debe a mutaciones en el gen *CFTR*, codificador de un canal que transporta iones cloruro a través de la membrana celular externa. La mutación más frecuente es la desaparición del aminoácido en posición 508. Provoca la retención, mediada por chaperonas, en el retículo endoplasmático y la rápida proteolisis de la proteína CFTR incompletamente procesada (aunque operativa). Así, el canal no alcanza la membrana plasmática y, por tanto, la célula no puede regular el flujo de iones cloruro. Mecanismos similares explican casos de diabetes insípida nefrogénica (mutaciones en el gen que codifica el canal de agua acuaporina-2) y de retinitis pigmentaria (mutaciones en el gen de la rodopsina).

Ante el número de enfermedades animales y humanas causadas por

proteínas mal plegadas, se ha despertado el interés por desarrollar tratamientos correctores de este mecanismo patogénico. Las farmacoperonas, moléculas de tamaño limitado que penetran fácilmente en la célula, se unen a la proteína mutante y promueven su plegamiento correcto, parecen aplicables a todo el espectro de trastornos relacionados con el plegamiento proteico. Además, en nuestra opinión, compartida por otros expertos, presentan notables ventajas sobre vías terapéuticas conocidas. Los ensayos clínicos que utilizan farmacoperonas para el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico, la fibrosis quística o la deficiencia de $\alpha$1-antitripsina empezarán pronto. Y es muy probable que otros compuestos con propiedades similares figuren en el futuro panorama del desarrollo farmacológico.

## Los autores

**P. Michael Conn** es director adjunto e investigador del Centro Nacional de Investigación de Primates en Oregón. Ocupa una cátedra en el departamento de fisiología y farmacología del departamento de biología celular y del desarrollo de la Universidad de Ciencias y Medicina de Oregón. **Jo Ann Janovick**, experta en diseño de fármacos, lleva 20 años en el equipo que dirige Conn.


## Bibliografía complementaria

FOR WHOM THE BELL TOLLS: PROTEIN QUALITY CONTROL OF THE ENDOPLASMIC RETICULUM AND THE UBIQUITIN-PROTEASOME CONNECTION. Z. Kostova y D. H. Wolf en *EMBO Journal* 22, vol. 2309-2317; 2003.

QUALITY CONTROL IN THE ENDOPLASMIC RETICULUM. L. Ellgaard y A. Helenius en *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 4, págs. 181-191; 2003.

PHARMACOLOGIC RESCUE OF CONFORMATIONALLY-DEFECTIVE PROTEINS: IMPLICATIONS FOR THE TREATMENT OF HUMAN DISEASE. A. Ulloa Aguirre, J. A. Janovick, S. P. Brothers y P. M. Conn en *Traffic*, vol. 5, págs. 821-837; 2004.

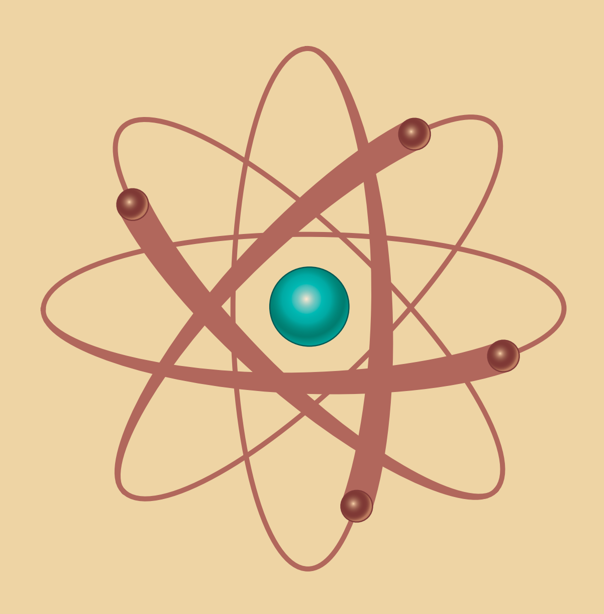
BEYOND THE SIGNAL SEQUENCE: PROTEIN ROUTING IN HEALTH AND DISEASE. C. Castro-Fernández, G. Maya-Núñez y P. M. Conn en *Endocrine Reviews*, vol. 26, n.º 4; págs. 479-503; 2005.



1. LA MINA de uranio a cielo abierto de Oklo, en Gabón, presenta más de una docena de puntos donde alguna vez hubo fisiones nucleares en cadena.

# Los antiguos reactores nucleares de Oklo

Alex P. Meshik



Hace dos mil millones de años, partes de una mina africana de uranio experimentaron fisiones nucleares espontáneas. Los detalles de este notable fenómeno se empiezan a esclarecer ahora

FRANÇOIS GAUTHIER-LAFAYE

En mayo de 1972, un operario de una planta francesa de procesado de combustible nuclear observó algo extraño. Había estado realizando un análisis rutinario del uranio proveniente de una fuente aparentemente ordinaria del mineral. Como ocurre siempre con el uranio natural, el material contenía tres isótopos, es decir, tres formas con masas atómicas diferentes: uranio 238, la variedad más abundante; uranio 234, la más rara, y uranio 235, el isótopo más codiciado porque puede alimentar una reacción nuclear en cadena. En cualquier parte de la corteza terrestre, en la Luna e incluso en los meteoritos, los átomos de uranio 235 forman el 0,720 por ciento del total. Pero en estas muestras, que venían del depósito de Oklo, en Gabón (antigua colonia francesa en el Africa ecuatorial occidental), el uranio 235 constituía apenas el 0,717 por ciento. Esta minúscula discrepancia bastaba para alertar a los científicos franceses de que había sucedido algo extraño. Otros análisis demostraron que el mineral de una zona, al menos, de la mina tenía poco uranio 235: parecían faltar unos 200 kilogramos, con los que se podrían haber fabricado media docena de bombas nucleares.

Durante semanas, los especialistas de la Comisión Francesa de Energía Atómica permanecieron perplejos. Se dio con la solución cuando alguien recordó una predicción publicada 19 años antes. En 1953, George W. Wetherill, de la Universidad de California en Los Angeles, y Mark G. Inghram, de la Universidad de Chicago, indicaron que algunos depósitos de uranio pudieron haber sido otrora versiones naturales de los reactores nucleares de fisión que, por entonces, comenzaban a construirse. Poco después, Paul K. Kuroda, químico de la Universidad de Arkansas, calculó las condiciones necesarias para que una mina de uranio experimentara espontáneamente la fisión automantenida, proceso en el que un neutrón perdido provoca la rotura de un núcleo de uranio 235, el cual emite más neutrones, causando que otros núcleos de uranio 235 se rompan, y así sucesivamente, en una reacción nuclear en cadena.



2. SOLO SE HAN ENCONTRADO REACTORES NATURALES DE FISION en Oklo y Okelobondo, dos minas contiguas de Gabón, y en Bangombe, a unos 35 kilómetros de distancia.

JEN CHRISTIANSEN

## Resumen/Reactores fósiles

- Hace algo más de treinta años, se descubrió que varios lugares de una mina de uranio de Gabón habían sido reactores de fisión nuclear naturales, hace unos 2000 millones de años.
- El autor y dos colaboradores dedujeron de sus mediciones del gas xenón (un producto de la fisión del uranio) que uno de esos reactores debió de funcionar conforme a un ciclo, en el que permanecía encendido media hora y apagado dos horas y media, por lo menos.
- Quizá futuros estudios del xenón conservado en minerales hallarán viejos reactores nucleares naturales en otros parajes. Pero, por ahora, los de Gabón son los únicos testigos de los cambios que las constantes físicas fundamentales hayan podido experimentar en los últimos dos mil millones de años y modelos ideales del comportamiento, a lo largo de grandes períodos de tiempo, de los residuos nucleares enterrados.

La primera condición de Kuroda era que el tamaño del depósito de uranio excediese la longitud media que viajan los neutrones capaces de provocar la fisión, unos dos tercios de metro. Este requisito garantiza que los neutrones emitidos por un núcleo que se fisiona puedan ser absorbidos por otro antes de escapar de la veta de uranio.

Un segundo prerrequisito es que el uranio 235 abunde lo suficiente. Hoy en día, ni la más concentrada y grande veta de uranio podría convertirse en un reactor nuclear, porque la concentración actual del uranio 235, menos de un 1 por ciento, resulta demasiado baja. Pero este isótopo es radiactivo y se desintegra unas seis veces más deprisa que el uranio 238: abundaba mucho más en el pasado lejano. Hace dos mil millones de años (aproximadamente cuando se formó el depósito de Oklo), el uranio 235 constituía cerca del 3 por ciento del uranio total, más o menos el nivel que se provoca artificialmente en el uranio enriquecido que sirve de combustible en la mayoría de las centrales nucleares.

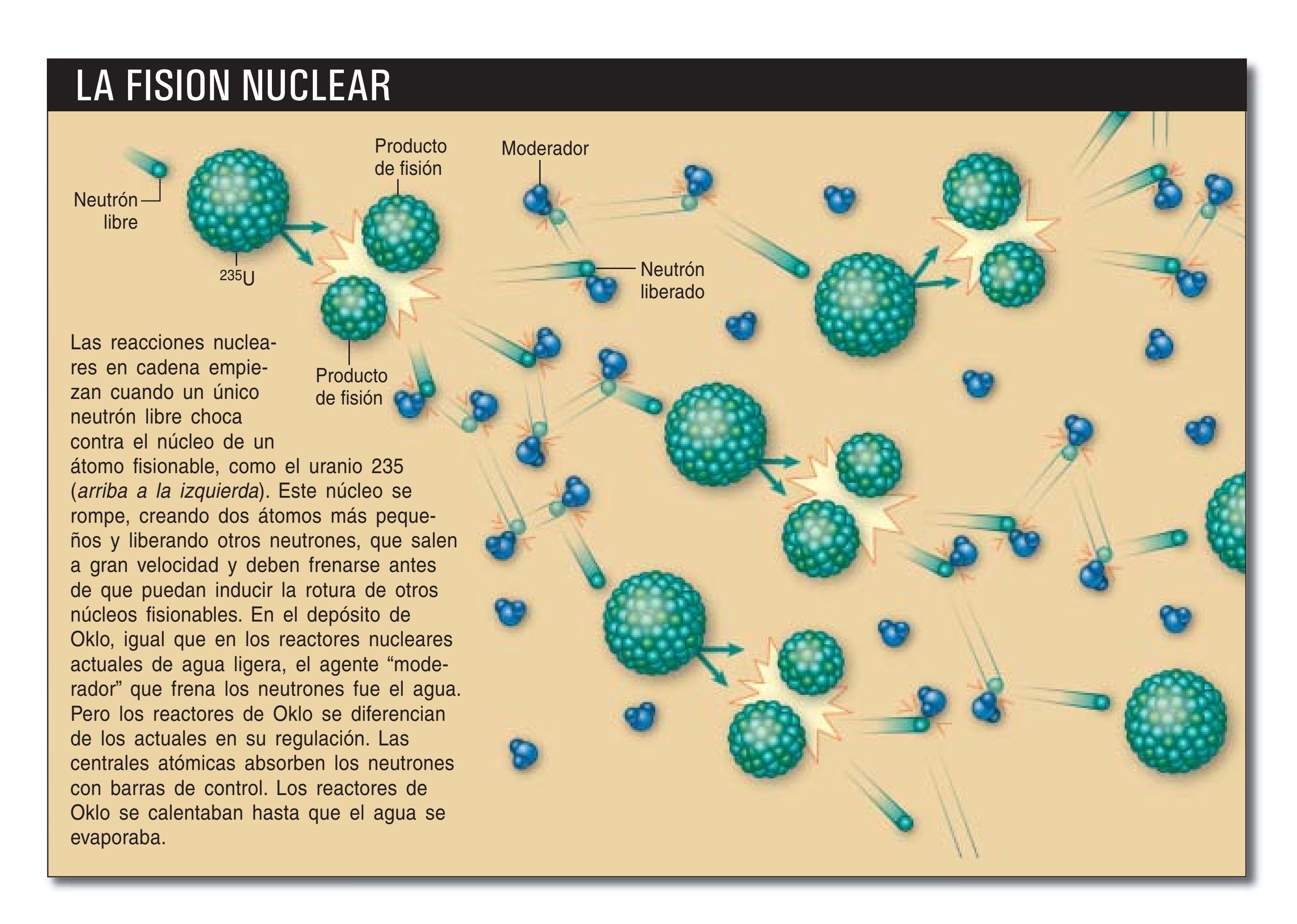
El tercer ingrediente importante es un "moderador" de neutrones, una sustancia que frena los neutrones emitidos cuando un núcleo de uranio se rompe a fin de que induzcan mejor la rotura de otros núcleos de uranio. Finalmente, no debía haber cantidades significativas de boro, litio o de otros "venenos", que absorben neutrones y paran enseguida cualquier reacción nuclear.

Sorprendentemente, las condiciones reales que prevalecieron hace dos mil millones de años en 16 áreas separadas de Oklo y de las contiguas minas de uranio de Okelobondo estaban muy cerca de las señaladas por Kuroda. Estas zonas se identificaron con exactitud hace décadas. Pero sólo hace poco mis compañeros y yo hemos aclarado detalles importantes de lo que sucedió en el interior de uno de esos antiguos reactores.

### La prueba, en los elementos ligeros

Muy poco después de que se descubriese esa deficiencia de uranio 235, se confirmó que se debía a reacciones de fisión naturales. La prueba incuestionable llegó del examen de los elementos más ligeros que se crean

## LA FISION NUCLEAR




Las reacciones nucleares en cadena empiezan cuando un único neutrón libre choca contra el núcleo de un átomo fisionable, como el uranio 235 (*arriba a la izquierda*). Este núcleo se rompe, creando dos átomos más pequeños y liberando otros neutrones, que salen a gran velocidad y deben frenarse antes de que puedan inducir la rotura de otros núcleos fisionables. En el depósito de Oklo, igual que en los reactores nucleares actuales de agua ligera, el agente "moderador" que frena los neutrones fue el agua. Pero los reactores de Oklo se diferencian de los actuales en su regulación. Las centrales atómicas absorben los neutrones con barras de control. Los reactores de Oklo se calentaban hasta que el agua se evaporaba.

JEN CHRISTIANSEN

cuando un núcleo pesado se rompe en dos. La abundancia de estos productos de la fisión resultó tan elevada, que no se podía sacar ninguna otra conclusión. Sin lugar a dudas, unos dos mil millones de años antes había tenido lugar una reacción nuclear en cadena, muy parecida a la famosa que Enrico Fermi y sus colaboradores lograron en 1942.

Tras ese asombroso descubrimiento, físicos de todo el mundo examinaron las pruebas de la existencia de tales reactores nucleares naturales. En 1975 se reunieron para compartir sus trabajos sobre "el fenómeno de Oklo" en un congreso celebrado en Libreville, la capital de Gabón. El año siguiente, George A. Cowan, que representó a los Estados Unidos en esa reunión (y que, dicho de sea de paso, es uno de los fundadores del conocido Instituto Santa Fe), escribía en julio un artículo para *Scientific American* en el que explicaba las conjeturas sobre esos antiguos reactores.

Explicaba que el uranio más abundante, el 238, al capturar neutrones liberados durante la fisión del uranio 235, se convertía en uranio 239 y, tras emitir dos electrones, en plutonio 239. Se generaron más de dos toneladas de este isótopo del plutonio en el depósito de Oklo. Aunque casi todo ese material, que tiene un período de semidesintegración de 24.000 años, ha desaparecido desde entonces (sobre todo por desintegración radiactiva natural), parte del propio plutonio experimentó la fisión, según lo atestiguado por la presencia de sus productos de fisión característicos. La abundancia de esos elementos más ligeros permitió que se dedujera que las reacciones de fisión debieron de durar centenares de miles de años. A partir de la cantidad de uranio 235 consumido calcularon la energía total liberada, 15.000 megawatt-año; de ésta y de otras pruebas infirieron la potencia media producida, que no debió de llegar a 100 kilowatt.

Es verdaderamente asombroso que se pusieran en marcha casi veinte reactores naturales espontáneamente y que pudieran mantener una modesta producción de energía durante quizás unos cientos de milenios. ¿Por qué estas partes del depósito no estallaron y se autodestruyeron en cuanto empezaron las reacciones nucleares en cadena? ¿Qué mecanismo proporcionó la autorregulación necesaria? Esos reactores, ¿funcionaron constantemente o de manera intermitente? Las respuestas emergieron lentamente tras el descubrimiento del fenómeno de Oklo. La última cuestión permaneció abierta más de tres décadas, hasta que mis compañeros y yo la abordamos en la Universidad de Washington en St. Louis. Para ello, examinamos un pedazo del enigmático mineral africano.

### La lección de los gases nobles

Nuestro reciente trabajo sobre uno de los reactores de Oklo se centró en un análisis del xenón, gas inerte pesado que puede permanecer confinado en el interior de los minerales durante miles de millones de años. El xenón tiene nueve isótopos estables, creados en distintas proporciones por diversos procesos nucleares. Al ser un gas noble, resiste el enlace químico con otros elementos; por ello es fácil purificarlo y someterlo a análisis iso-

tópico. Merced a su rareza, el xenón permite detectar y rastrear reacciones nucleares, incluso las que ocurrieron en meteoritos primitivos antes de que existiera el sistema solar.

El análisis de la composición isotópica del xenón requiere un espectrómetro de masas, instrumento que separa los átomos según su peso atómico. Tuve la suerte de contar con uno sumamente preciso, construido por mi colega de Washington Charles M. Hohenberg. Pero antes de emplearlo, hubo que extraer el xenón de la muestra. Para lograrlo, se calienta el material, a menudo por encima del punto de fusión, de modo que pierda su estructura cristalina y no pueda mantener atrapado el xenón. A fin de obtener la mayor información sobre la génesis y la retención de este gas, adoptamos un método más delicado, la extracción por láser, que libera el xenón selectivamente de un solo grano de mineral y deja intactas las áreas adyacentes.

Aplicamos esta técnica a muchos puntos minúsculos de nuestro único fragmento disponible de roca de Oklo, de sólo un milímetro de grosor y cuatro milímetros de diámetro. De entrada había que decidir dónde teníamos que apuntar el rayo láser. Hohenberg y yo confiamos esa labor a nuestra colega Olga Pravdivtseva, que había construido un mapa minucioso de la muestra con rayos X e identificado los minerales constituyentes. Después de cada extracción, purificamos el gas resultante y pasamos el xenón por el espectrómetro de masas de Hohenberg. Nos dio el número de átomos de cada isótopo en la muestra.

Nuestra primera sorpresa fue la localización del xenón. No lo encontramos en cantidades significativas, como habíamos esperado, en los granos de mineral ricos en uranio. La parte del león estaba atrapada en minerales de fosfato de aluminio, que no contenían uranio. Es notable que estos granos mostraran la concentración más alta de xenón jamás encontrada en un material natural. La segunda revelación asombrosa fue la composición isotópica del gas extraído, distinta de la que se produce en los reactores nucleares. Había perdido, parecía, una gran porción del xenón 136 y 134 que se creó durante la fisión, mientras que las cantidades de las variedades más ligeras del elemento se hallaban menos alteradas.

¿Cómo pudo suceder semejante alteración de la composición isotópica? No se debió a las reacciones químicas: los isótopos son químicamente idénticos. ¿Quizá la produjeron reacciones nucleares, en concreto la captura de neutrones? Tras un análisis meticuloso rechazamos también esta posibilidad. Pensamos además en la separación física de los isótopos. Ocurre a veces: los átomos pesados se mueven más lentos que los ligeros y se separan de estos. Las plantas industriales de enriquecimiento de uranio, cuya construcción requiere bastante habilidad, se valen de esa circunstancia para producir el combustible de los reactores. Pero aunque la naturaleza pudiera crear milagrosamente un proceso similar a escala microscópica, la mezcla de isótopos del xenón habría diferido de la que medimos en los granos de fosfato de aluminio. Por ejemplo, medida con respecto a la cantidad de xenón 132 presente, la disminución del xenón 136 (cuatro unidades de masa atómica más pesado) habría doblado la del xenón 134 (sólo dos unidades atómicas más pesado) en caso de que hubiese habido una separación física. Y no fue eso lo que observamos.

Comprendimos el porqué de la composición anómala del xenón al reflexionar sobre cómo había aparecido ese gas. Ninguno de los isótopos del xenón que medimos procedía directamente de la fisión del uranio; eran productos de la desintegración de isótopos radiactivos del yodo, que a su vez se había formado del telurio radiactivo, y así sucesivamente, según una secuencia bien conocida de reacciones nucleares que generan xenón estable.

Dimos con la clave del problema cuando reparamos en un fenómeno: los diversos isótopos de xenón de la

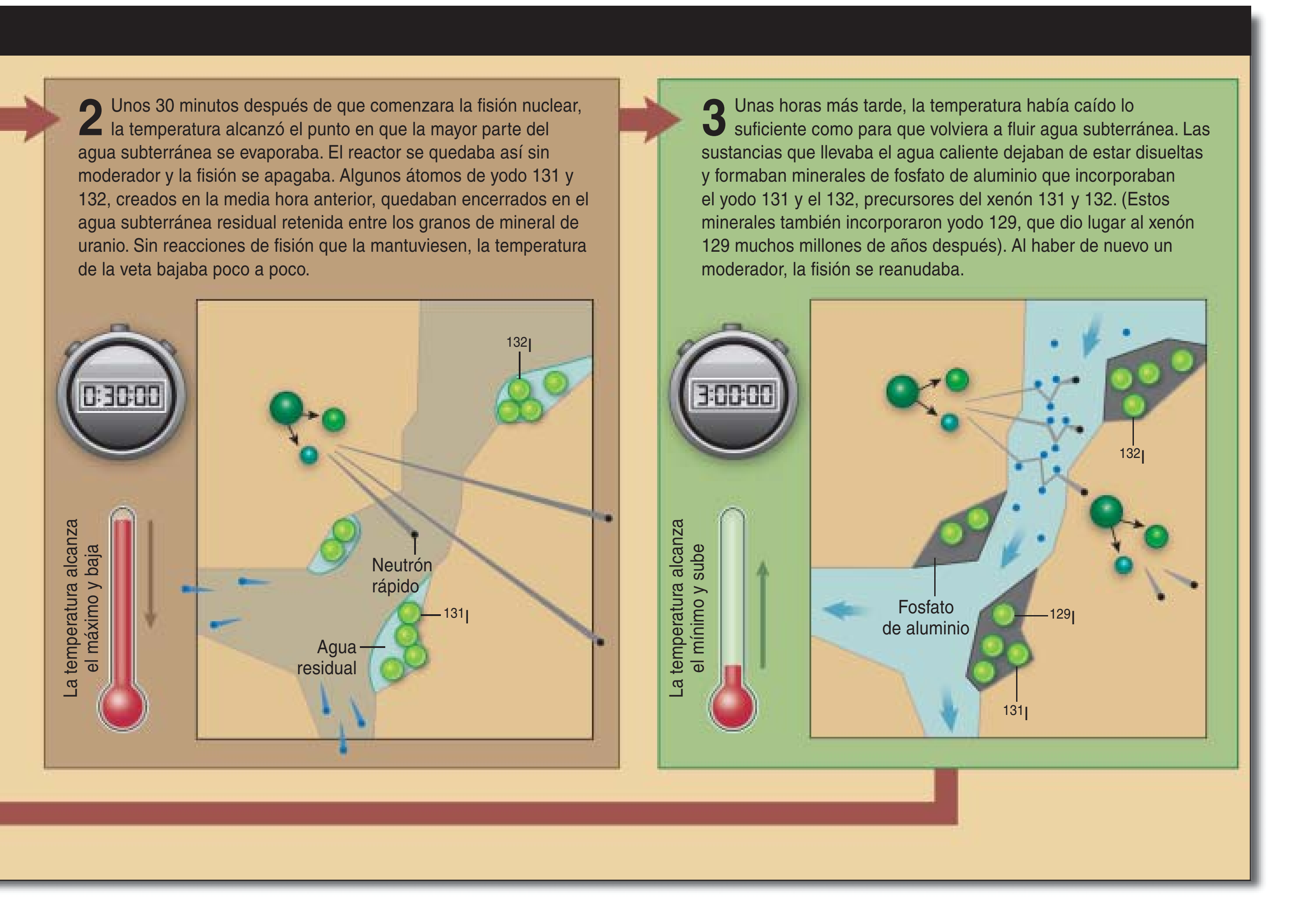
## EL XENON REVELA UN FUNCIONAMIENTO CICLICO

Para explicar la composición isotópica del xenón de Oklo hubo que tomar en cuenta otros elementos. El yodo mereció una atención especial porque el xenón surge de su desintegración radiactiva. El modelo de la creación de los productos de la fisión y de su desintegración radiactiva reveló que la peculiar composición isotópica del xenón era el resultado del funcionamiento cíclico del reactor. El ciclo se representa en los tres paneles de la derecha.

**1** El agua subterránea que impregnaba el depósito actuó como moderador, con lo que la fisión en cadena del uranio 235 se puso en marcha. La desintegración de ciertos productos radiactivos de la fisión dio lugar rápidamente al xenón 134 y al 136, pero el calentamiento del reactor eliminaba estos átomos de gas. Los precursores del xenón de vida más larga, el yodo 131 y el 132, se disolvían en el agua, que se los llevaba tan pronto como se creaban.



JEN CHRISTIANSEN

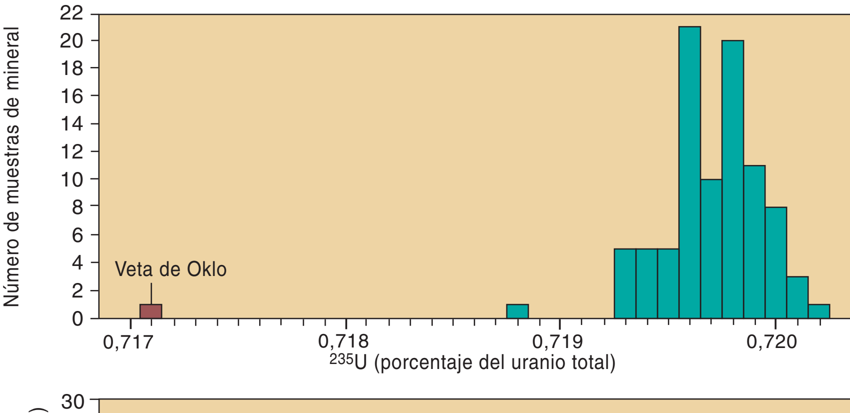


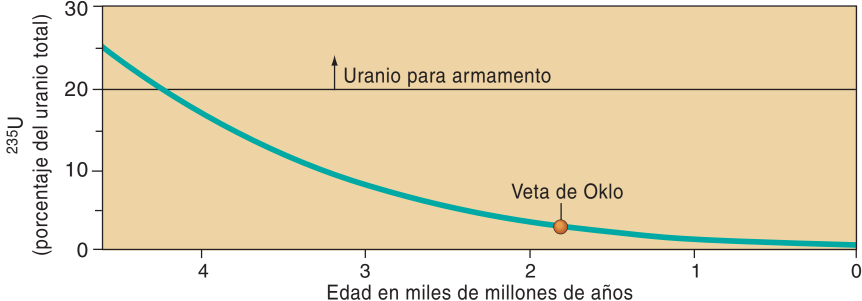

muestra de Oklo se fueron creando en momentos distintos, que dependían de los períodos de semidesintegración de sus progenitores de yodo y sus antepasados de telurio. Cuanto más vive un determinado precursor radiactivo, más tarda en producirse el xenón que deriva de él. Por ejemplo, empezó a producirse xenón 136 en Oklo alrededor de un minuto después del inicio de la fisión autosostenida. Una hora después, se creaba el siguiente isótopo estable más ligero, el xenón 134. Transcurridos unos días aparecieron el xenón 132 y el 131. Finalmente, pasados millones de años, y mucho después de que las reacciones nucleares en cadena terminaran, se formó el xenón 129.

Si el depósito de Oklo hubiera permanecido como un sistema cerrado, el xenón acumulado durante el funcionamiento de sus reactores naturales habría preservado la composición isotópica producida por la fisión. Pero no hay razón alguna para pensar que el sistema fuese cerrado. Sí para creer todo lo contrario: el simple hecho de que los reactores de Oklo se autorregularan. El mecanismo de control más probable se basa en la acción del agua subterránea, que debía de evaporarse cuando la temperatura alcanzaba un cierto nivel crítico. Sin agua que moderase los neutrones, las reacciones nucleares en cadena cesaban temporalmente. Sólo se restablecía la fisión después de que la veta se enfriara y se impregnase de nuevo la zona de la reacción con agua subterránea.

Esta descripción verosímil de los reactores de Oklo resalta dos puntos importantes; a saber, los reactores debieron de funcionar a intervalos y atravesaron las rocas grandes cantidades de agua, suficientes en todo caso para arrastrar consigo algunos de los precursores del xenón, el telurio y el yodo, solubles en agua. La presencia del agua también explica por qué la mayor parte del xenón se encuentra hoy en granos de fosfato de aluminio y no en los minerales ricos en uranio donde la fisión creó los precursores radiactivos. El xenón no emigró de un conjunto de minerales preexistentes a otro. Es poco verosímil que hubiera minerales de fosfato de aluminio antes de que los reactores de Oklo comenzaran a funcionar; esos granos de fosfato de aluminio los crearía la acción del agua calentada nuclearmente, una vez se hubo enfriado hasta unos 300 grados de temperatura.

Durante cada período activo de funcionamiento de un reactor de Oklo, y luego en el transcurso de cierto lapso de tiempo, mientras la temperatura seguía siendo alta, se eliminaba buena parte del gas xenón (en sus formas 136 y 134, que se generaban pronto). Cuando el reactor se enfriaba, los precursores del xenón de vida larga (que más tarde producirían el xenón 132, el 131 y el 129 que encontra-




2. LOS ATOMOS DE URANIO 235 constituyen cerca del 0,720 por ciento del uranio natural, casi universalmente. Por eso se sorprendieron los operarios que descubrieron que el uranio de la mina de Oklo contenía poco más del 0,717 por ciento. Este resultado cae fuera del intervalo encontrado en otros minerales de uranio (*arriba*). La explicación reside en que, en el pasado, la razón del uranio 235 al uranio 238 era más alta, según se deduce del brevísimo período de semidesintegración del uranio 235. Esta razón más elevada hizo posible la fisión, que consumió gran parte del uranio 235. Cuando se formó el depósito de Oklo, hace mil ochocientos millones de años, el nivel natural del uranio 235 se acercaba al 3 por ciento, valor similar al que ahora se utiliza como combustible en muchos reactores nucleares. Cuando se formó la Tierra, hace unos 4600 millones de años, la cifra superaba el 20 por ciento; a esa composición isotópica se la consideraría hoy "uranio para fines militares".

JEN CHRISTIANSEN; FUENTE DEL HISTOGRAMA: "THE VARIABILITY OF THE NATURAL ABUNDANCE OF $^{235}$U," POR GEORGE A. COWAN Y HANS H. ADLER EN *GEOCHIMICA AND COSMOCHIMICA ACTA*, VOL. 40; 1976

mos con una abundancia mayor de la esperada) se incorporaban sobre todo a los granos crecientes de fosfato de aluminio. A medida que iba llegando más agua a la zona de la reacción, los neutrones se moderaban y la fisión se reanudaba; el ciclo de calentamiento y enfriamiento se repetía. El resultado era la peculiar segregación de los isótopos del xenón que descubrimos en nuestras mediciones.

No está muy claro qué fuerzas han mantenido este xenón dentro de los minerales de fosfato de aluminio durante casi la mitad de la vida del planeta. En particular, ¿por qué el xenón generado durante un período de funcionamiento no se eliminaba durante el siguiente? Cabe suponer que quedaba atrapado en la estructura de los minerales de fosfato de aluminio y que estos pudieron retener en su interior el gas xenón, incluso a altas temperaturas. Los detalles siguen resultando confusos, pero sean cuales sean las respuestas finales, de una cosa no hay duda: la capacidad del fosfato de aluminio para capturar el xenón es asombrosa.

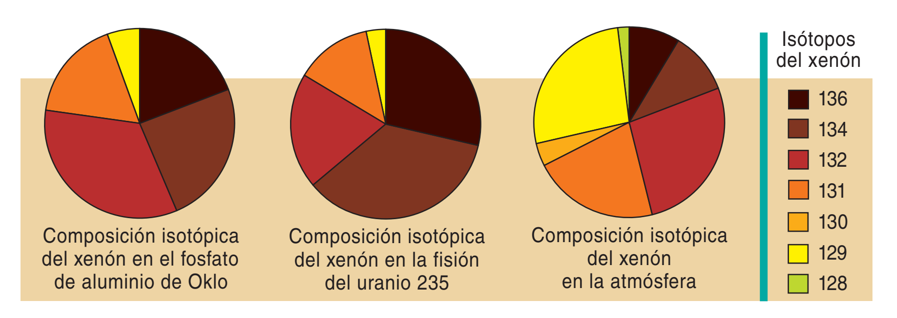
## Los tiempos naturales

Una vez establecidas las líneas generales de la creación del conjunto de isótopos del xenón que se observa dentro de los granos de fosfato de aluminio, nos propusimos esbozar un modelo matemático del proceso. Con este ejercicio aprendimos mucho sobre los tiempos de funcionamiento del reactor. Todos los isótopos del xenón proporcionaron casi la misma respuesta. El reactor de Oklo que estudiamos funcionaba durante treinta minutos y se detenía durante dos horas y media, por lo menos. Esta pauta no es muy distinta de la que se ve en algunos géiseres, que se van calentando lentamente, evaporan su suministro de agua subterránea durante una exhibición espectacular, se rellenan y repiten el ciclo sin cesar, año tras año. Esta semejanza respalda la idea de que el agua subterránea que circulaba por el depósito de Oklo no sólo moderaba los neutrones: su evaporación periódica regía la autorregulación que impidió que aquellos reactores naturales se destruyesen. En este papel regulador, el agua no pudo ser más eficaz: ni una sola vez en centenares de millares de años se fundieron o estallaron los reactores.

Los ingenieros nucleares podrían aprender de Oklo, aunque no tanto sobre el diseño de los reactores como sobre los residuos nucleares. Al fin y al cabo, Oklo sirve como buen análogo de un depósito geológico a largo plazo. Por eso se ha estudiado con gran detalle cómo los varios productos de la fisión han ido emigrando de estos reactores naturales a lo largo del tiempo. Se ha escudriñado otra zona parecida, donde también tuvo lugar una antigua fisión nuclear. La hallaron en unas perforaciones exploratorias realizadas en Bangombe, a unos 35 kilómetros de distancia de Oklo. El reactor de Bangombe reviste especial interés porque está enterrado a menos profundidad que los descubiertos en las minas de Oklo y de Okelobondo; por eso lo ha atravesado más agua en épocas recientes. En conjunto, las observaciones ratifican la fe en que muchas clases de residuos nucleares peligrosos se pueden guardar con seguridad bajo tierra.

Oklo muestra además un modo de almacenar algunas formas de residuos nucleares de las que se creía que han de contaminar el entorno casi sin remedio. Desde que existen, las centrales nucleares han arrojado a la atmósfera enormes cantidades de xenón 135, criptón 85 y otros gases inertes radiactivos. Los reactores de fisión naturales nos enseñan que esos productos residuales podrían encerrarse en minerales de fosfato de aluminio, con su singular capacidad de apresar y de retener tales gases durante miles de millones de años.

Los reactores de Oklo podrían guardar también la huella de los




3. El GAS XENON extraído de los minerales de fosfato de aluminio de una muestra de Oklo mostró una composición isotópica curiosa (*izquierda*). El patrón no se ajustaba a lo que se espera de la fisión del uranio 235 (*centro*), ni se asemeja a la composición isotópica del xenón atmosférico (*derecha*). Las cantidades de xenón 131 y 132 son más altas y las cantidades de xenón 134 y 136 más bajas que lo habitual. Aunque estas observaciones dejaron en un principio al autor bastante desconcertado, más tarde comprendió que contenían la clave del funcionamiento del reactor nuclear africano.

cambios que quizá haya sufrido $\alpha$, en los últimos dos mil millones de años; de esa cantidad adimensional y antaño supuesta constante física fundamental, dependen magnitudes universales, como la velocidad de la luz. Durante treinta años, Oklo ha sido una prueba en contra de que $\alpha$ haya cambiado, al menos en el tiempo transcurrido desde que se encendieron los reactores. Pero en 2004 Steven K. Lamoreaux y Justin R. Torgerson, del Laboratorio Nacional de Los Alamos, dedujeron de los datos de la mina que dicha "constante" ha variado en ese lapso significativamente (y en el sentido opuesto del propuesto por otros a partir de observaciones de supernovas mucho más antiguas que los reactores de Gabón). Los cálculos de Torgerson y de Lamoreaux se apoyan en ciertos detalles del funcionamiento de Oklo. El trabajo que hemos llevado a cabo podría ayudar a aclarar esta cuestión.

¿Fueron esos antiguos reactores en Gabón los únicos que se hayan formado en la Tierra? Hace dos mil millones de años las condiciones necesarias para la fisión sostenida no debieron de ser muy raras. Quizá se descubran más reactores naturales. Espero que algunas pizcas de xenón sirvan de pista extraordinaria en esa búsqueda.

## El autor

**Alex P. Meshik** comenzó sus estudios de física en la Universidad de San Petersburgo. Se doctoró en el Instituto Vernadsky de la Academia de Ciencias rusa en 1988. Su tesis doctoral versó sobre geoquímica, geocronología y química nuclear de los gases nobles xenón y criptón. En 1996 se incorporó al Laboratorio de Ciencias del Espacio de la Universidad de Washington, en St. Louis, donde hoy investiga sobre los gases nobles del viento solar recogidos a tierra por la nave Génesis.

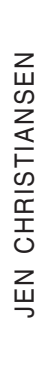
## Bibliografía complementaria

ON THE NUCLEAR PHYSICAL STABILITY OF THE URANIUM MINERALS. Paul Kazuo Kuroda en *Journal of Chemical Physics*, vol. 25, n.º 4, páginas 781–782; 1956.

A NATURAL FISSION REACTOR. George A. Cowan en *Scientific American*, vol. 235, n.º 1, páginas 36–47; julio 1976.

NEUTRON MODERATION IN THE OKLO NATURAL REACTOR AND THE TIME VARIATION OF ALPHA. S. K. Lamoreaux y J. R. Torgerson en *Physical Review D*, vol. 69, n.º 12, Trabajo 121701(R); junio 2004.

RECORD OF CYCLING OPERATION OF THE NATURAL NUCLEAR REACTOR IN THE OKLO/OKELOBONDO AREA OF GABON. A. P. Meshik, C. M. Hohenberg y O. V. Pravdivtseva en *Physical Review Letters*, vol. 93, n.º 18, Trabajo 182302; 29 de octubre, 2004.





# La neurobiología del yo

**La biología empieza a elucidar de qué modo engendra el cerebro el constante sentimiento de nuestra propia identidad**

Carl Zimmer

Nada nos es más inmediato que nosotros mismos. En palabras de Todd Heatherton, psicólogo de la Universidad de Darmouth: "Cuando bajamos la mirada y nos vemos el cuerpo, sabemos que es el nuestro. Cuando alargamos la mano para asir algo, sabemos que es nuestra mano lo que controlamos. Cuando recordamos, sabemos que los recuerdos son nuestros, no de otros. Cuando nos despertamos, no hemos de preguntarnos quiénes somos".

Nuestra propia identidad puede resultarnos obvia, pero también enigmática. El propio Heatherton esquivó durante muchos años abordarla de frente, a pesar de que había estado investigando el control de uno mismo y la autoestima, amén de otros problemas afines, ya desde los días de sus estudios doctorales. Todo lo que le interesaba, explica, tenía que ver con el yo, pero no con el problema filosófico de qué es el yo. Eludía las especulaciones relativas a su significado. O, al menos, lo intentaba.

Ya no es así. En la actualidad, Heatherton y un creciente número de científicos encaran la cuestión sin rodeos. Quieren averiguar de qué modo aflora el sentimiento de la propia identidad en el cerebro. En estos últimos años se han ido encontrando determinadas actividades cerebrales que quizá resulten esenciales para la producción de diferentes aspectos de la conciencia de uno mismo. Están ahora tratando de averiguar de qué modo esas actividades hacen surgir el sentimiento unificado que todos tenemos de constituir un solo ente. La investigación está proporcionando indicios acerca del modo en que pudo haber evolucionado la sensación de la propia identidad en nuestros ancestros homínidos. Es posible incluso que ayude en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras dolencias que erosionan el conocimiento del yo, y que, en algunos casos, llegan a destruirlo por completo.

AARON GOODMAN

## El yo es especial

El psicólogo norteamericano William James puso en marcha el moderno estudio del yo en 1890, con su libro *Los principios de la psicología*, un auténtico hito. En él proponía: "Comencemos con el yo en su acepción más amplia, y sigámoslo hasta su forma más sutil y delicada". Sostenía que aunque el yo pueda dar la impresión de ser un ente unitario, posee muchas facetas, desde la conciencia de nuestro propio cuerpo y los recuerdos que tenemos de nosotros mismos hasta la percepción de nuestro puesto en la sociedad. Pero James confesaba su desconcierto sobre cómo producía el cerebro estos pensamientos relativos a sí mismo y lograba entretejerlos en un único ego.

Desde entonces, una serie de experimentos psicológicos han proporcionado indicios elocuentes. Investigadores interesados en los recuerdos de la propia identidad, por ejemplo, les han formulado a voluntarios preguntas acerca de sí mismos y de otros. Posteriormente les pasaban un cuestionario, para ver hasta qué punto se acordaban de las preguntas. Los sujetos acertaron más en las preguntas concernientes a ellos mismos que en las referidas a otros. Como dice Heatherton, lo que se etiqueta como referente a nuestro yo se recuerda mejor.

Ciertos psicólogos han objetado que tales resultados significan, sólo, que estamos más familiarizados con nosotros mismos que con los demás. Otros, en cambio, han concluido que el yo es especial, que el cerebro se vale de un sistema distinto y más eficiente para procesar la información concerniente al yo. Pero los ensayos psicológicos no han podido determinar la vencedora en esta confrontación de opiniones, porque en muchos casos las hipótesis hacían iguales predicciones sobre los resultados experimentales.

Las lesiones que afectan a las regiones cerebrales que intervienen en la formación del yo han aportado otros indicios. El caso más famoso tal vez sea el de Phineas Gage, ocurrido en el siglo XIX. Este capataz de obras ferroviarias se encontraba en el lugar indebido en el momento inadecuado cuando una explosión fortuita hizo que el hierro con que apretaba la carga de dinamita en un barreno saliera disparado. La barra atravesó la cabeza de Gage, quien, para general asombro, sobrevivió.

Ya curado, sus amigos observaron que había cambiado. Antes del accidente, Gage era un trabajador eficaz y con buena vista para las cosas del negocio. Tras el percance se volvió malhablado, mostraba poco respeto por los demás y le costaba mucho trazar planes para el futuro. Sus amigos decían que "ya no era Gage".

Casos como el de Gage han hecho ver que no es lo mismo el yo que la conciencia. El sentimiento de uno mismo puede quedar mermado sin que el sujeto pierda la conciencia. Asimismo, las lesiones cerebrales han permitido observar que la construcción de la propia identidad es complicada. Véase, si no, el caso de un paciente amnésico conocido como D.B., estudiado en 2002 por Stan B. Klein y sus colaboradores de la Universidad de California en Santa Bárbara. Este paciente contaba 75 años cuando sufrió una lesión cerebral tras un infarto cardíaco. Perdió la facultad de recordar cosa alguna que hubiera hecho o experimentado antes del ataque. Tratando de averiguar qué capacidad de conocimiento de sí mismo conservaba, le presentaron una lista de 60 rasgos psicológicos y le preguntaron si creía poseerlos en alguna medida, bastante, por completo o en absoluto. El mismo cuestionario le fue presentado a la hija de D.B., a quien se le pidió que se valiera de la lista para describir a su padre. Las respuestas elegidas por D.B. y por su hija presentaron una correlación significativa. Se podría concluir que el paciente había conservado una cierta noción de sí mismo a pesar de no tener acceso a los recuerdos de quién era.

## Resumen/Mi cerebro y yo

- Cada vez hay más neurobiólogos que exploran cómo forma y mantiene el cerebro el sentimiento de la propia identidad.
- Se ha observado que varias regiones del cerebro responden de modo distinto a la información concerniente al propio yo que a la concerniente a otros, aun cuando se trate de personas muy cercanas a uno mismo. Tales regiones se mantendrán más activas cuando el individuo piense en lo que le caracteriza a él que en lo que caracteriza a otros. Quizá formen parte de una red cerebral de la que dependa la propia identidad.
- Para algunos investigadores, el objeto de estos trabajos consiste en comprender mejor la demencia y encontrarle nuevos tratamientos.

## Indicios en cerebros sanos

Los avances técnicos de la toma de imágenes cerebrales han posibilitado que la investigación no se limite a cerebros lesionados y pueda realizarse sobre cerebros sanos. En el Colegio Universitario de Londres se han utilizado escáneres del cerebro para tratar de averiguar de qué forma adquirimos conciencia de nuestros cuerpos, lo que constituye el nivel más elemental, "la parte más básica, lo primero en el nivel más bajo del yo", como dice Sarah-Jayne Blakemore, una investigadora de ese centro londinense.

Cuando nuestro cerebro emite una orden destinada a mover alguna parte de nuestro cuerpo, se envían dos señales. Una se dirige a las regiones cerebrales que controlan aquellas partes del cuerpo que han de moverse, la otra va a regiones que supervisan los movimientos. La información en ambas es exactamente la misma, pero remitida a diferentes destinos.

Nuestros cerebros se valen de esa copia para pronosticar qué tipo de sensación nos va a producir la acción. Al guiñar un ojo tendremos la impresión de que los objetos se mueven a través del campo de visión. Al hablar, oiremos nuestra voz. Al asir el pomo de una puerta sentiremos la frialdad del metal. Pero si la sensación realmente percibida no se ciñe mucho a nuestra expectativa, el cerebro se percatará de la diferencia. Tal desajuste hará que prestemos más atención a lo que estamos haciendo o nos inducirá a reajustar nuestras acciones con el fin de lograr los resultados deseados.

Pero si la sensación no concuerda en absoluto con lo previsto, nuestros cerebros interpretarán que no

somos nosotros quienes las provocan. Blakemore y sus compañeros han documentado este desplazamiento efectuando escáneres de cerebros de sujetos hipnotizados. Cuando se les dijo que les estaban alzando los brazos con una cuerda y una polea, levantaron los brazos. Pero sus cerebros respondieron como si otro les estuviera levantando los brazos, no como si los alzaran por sí mismos.

Puede que tras ciertos síntomas de la esquizofrenia se esconda una carencia similar de conciencia de sí. Algunos esquizofrénicos llegan a convencerse de que no pueden controlar sus cuerpos. Como explica Blakemore, extienden el brazo para asir un vaso, con movimientos totalmente normales; sin embargo, dicen: "No he sido yo. La máquina que está allí me ha controlado y me ha obligado a hacerlo".




Los estudios realizados con esquizofrénicos inducen a pensar que el origen de estas creencias ilusorias pudiera ser la errónea previsión de sus propios actos. Dado que las sensaciones no casan con sus expectativas, tienen la impresión de que la responsabilidad corresponde a otra cosa. Tal vez se puedan achacar a la previsión errónea las alucinaciones acústicas que experimentan algunos esquizofrénicos: incapaces de pronosticar el sonido de su voz interior, piensan que pertenece a otra persona.

Una de las razones de que la noción del yo pueda ser tan frágil pudiera ser que la mente humana procura sin cesar introducirse en la mente de otras personas. Se ha descubierto que las llamadas "neuronas especulares" remedan las experiencias de otros. Cuando vemos, por ejemplo, que otro recibe un pinchazo doloroso, se nos estimulan neuronas en la región cerebral responsable del dolor. El grupo de Blakemore ha observado que incluso la visión de que a otro lo tocan puede activar neuronas especulares. Mostraron a un grupo de voluntarios vídeos en los que se tocaba a varias personas en uno u otro lado de la cara o del cuello. Los vídeos suscitaron en ciertas áreas cerebrales de los voluntarios las mismas respuestas que se producían cuando eran ellos los tocados en las correspondientes partes de sus cuerpos. La inspiración para este estudio le llegó a Blakemore cuando conoció a una mujer de 41 años, llamada C., que llevaba esta empatía hasta extremos sorprendentes: la visión de que alguien era tocado provocaba que C. sintiera que la tocaban a ella en el mismo lugar de su cuerpo. Esta mujer creía que a todo el mundo le pasaba lo mismo.

Blakemore escaneó el cerebro de la mujer y comparó sus respuestas con las de voluntarios normales. Cuando C. veía que se tocaba a otra persona, las regiones tactosensoriales de su cerebro reaccionaban más vigorosamente que las de los sujetos normales. Además, la ínsula anterior (región situada en la superficie cerebral, no lejos de la oreja) se tornaba activa en C., pero no en los voluntarios normales. A Blakemore le parece revelador que la ínsula anterior también exhibiese actividad en los barridos cerebrales de personas a quienes se les mostraban fotografías de sus rostros, o que estaban identificando sus propios recuerdos. Cabe en lo posible que la ínsula anterior contribuya a marcar que ciertas informaciones no aluden a otros, sino que se refieren a nosotros mismos. En el caso de C., esa asignación de la información resulta incorrecta.

Los escáneres cerebrales también han arrojado luz sobre otros aspectos del yo. Heatherton y sus colegas de Dartmouth han venido utilizando estas técnicas para sondear el misterio de por qué recordamos mejor la información relativa a nosotros mismos que los detalles sobre otras personas. En concreto, obtuvieron imágenes de los cerebros de voluntarios que estaban viendo una serie de adjetivos. Los investigadores, en algunos casos, le preguntaban a los sujetos si una

de esas palabras se les podía aplicar a ellos mismos. En otros, les preguntaban si concordaba bien con George W. Bush. Y en otros casos todavía, les preguntaban sencillamente si la palabra estaba escrita en mayúsculas o en minúsculas.

Tras comparar los patrones de actividad cerebral desencadenados por cada tipo de pregunta, se observó que las preguntas concernientes al yo provocaban la activación de regiones que no se excitaban con preguntas relativas a otras personas. Los resultados dieron mayor fuerza a la hipótesis de que el yo es "especial" frente a la de que es "familiar".

## Un denominador común

El equipo de Heatherton descubrió que la corteza prefrontal media es una región importante para el pensamiento sobre uno mismo. Se trata de una parcela de neuronas emplazada en la hendidura que separa los dos hemisferios cerebrales, justo detrás de los ojos. Esa misma región había ya merecido la atención de estudios sobre el yo realizados por otros laboratorios. Heatherton está intentando ahora averiguar cuál es el papel que desempeña.

Heatherton recalca que es ridículo pensar que exista en el cerebro un punto concreto que sea el yo. Lo que sí sospecha es que la corteza prefrontal media puede ligar entre sí todas las percepciones y recuerdos que contribuyen a producir la idea de ser uno mismo, a crear un sentimiento unitario de quiénes somos.

Si Heatherton está en lo cierto, puede que la corteza prefrontal media desempeñe con respecto al yo el mismo papel que el hipocampo para la memoria. Aunque el hipocampo es esencial para la formación de nuevos recuerdos, se pueden retener todavía recuerdos antiguos incluso después de que el hipocampo haya sufrido una lesión. Se cree que el hipocampo no almacena información en sí mismo, sino que crea recuerdos al conectar entre sí regiones cerebrales muy alejadas.

Pudiera ser que la región prefrontal media estuviera hilvanando continuamente un sentimiento de quiénes somos. Debra A. Gusnard, de la Universidad de Washington, y sus colaboradores han investigado lo que ocurre en el cerebro cuando se encuentra en reposo, es decir, no está ocupado en ninguna tarea concreta. Resulta que la corteza prefrontal media se torna más activa que durante muchos tipos de pensamiento. Nos pasamos casi todo el tiempo, explica Heatherton, con ensoñaciones, pensando en lo que nos ha ocurrido, o en lo que otros nos parecen, y ambas cosas entrañan una reflexión sobre uno mismo.

Otros están investigando cuáles son las redes cerebrales que quizá estén controladas por la corteza prefrontal media. Matthew Lieberman, de la Universidad de California en Los Angeles, se ha valido de escáneres cerebrales para resolver el misterio de D.B., el paciente que se conocía a sí mismo a pesar de sufrir amnesia. Su equipo barrió los cerebros de dos grupos de voluntarios: futbolistas y actores. Los investigadores escribieron seguidamente dos listas de palabras, cada una de las cua-

## Rostros

Como señala Carl Zimmer en el artículo, los investigadores discrepan acerca de si el cerebro trata al yo como un ente especial, es decir, si procesa la información concerniente al yo de distinta forma que procesa lo referente a otros aspectos de la vida. Hay quienes aducen que, si bien algunas partes del cerebro cambian su actividad cuando pensamos en nosotros mismos, lo hacen así sencillamente por nuestra familiaridad con nosotros mismos, no porque al tratarse de nuestro yo se le otorgue un tratamiento específico: cualquier cosa que nos fuera muy conocida suscitaría la misma reacción.



J. W. Gazzaniga

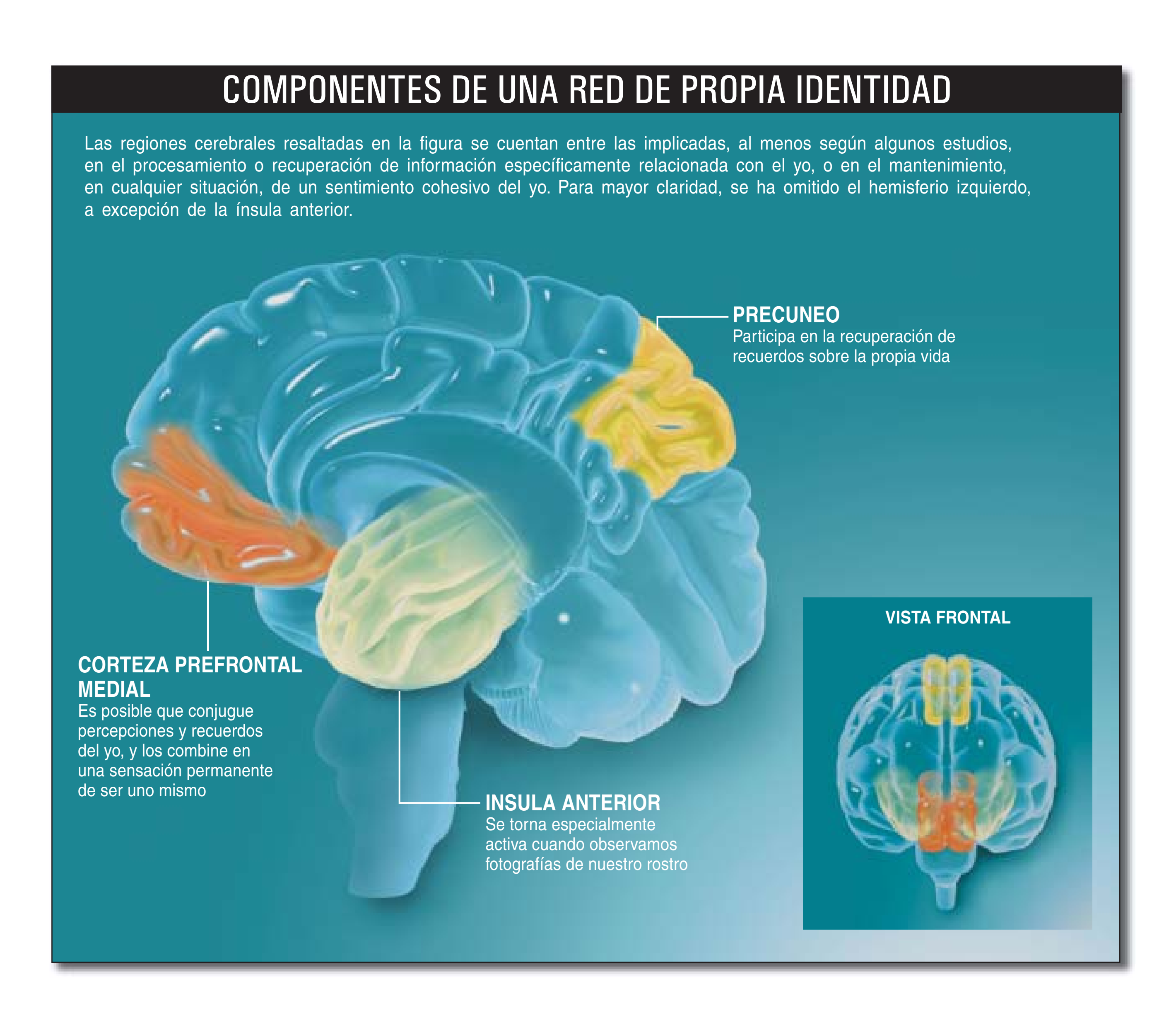
Para investigar esta cuestión, se fotografió a un hombre, al que se conoce por J. W., cuyos hemisferios derecho e izquierdo actuaban con plena independencia tras una operación quirúrgica que había seccionado las conexiones interhemisféricas (debida una epilepsia intratable por otros medios). Fotografiaron también a alguien a quien J. W. conocía bien: Michael Gazzaniga, famoso investigador del cerebro que había pasado mucho tiempo con J. W. Prepararon seguidamente una serie de imágenes en las que la cara de J. W. iba convirtiéndose en la de Gazzaniga (*abajo*), y se las mostraron a aquél en orden aleatorio. El sujeto, al serle presentada una imagen, tenía que responder a la pregunta: "¿Soy yo?". Se repitió el proceso haciendo que respondiera a "¿es Mike?". El experimento se repitió también con los rostros de otras personas a quienes J. W. conocía bien.

Se observó que el hemisferio derecho de J. W. se activaba más cuando reconocía a personas que le eran familiares; en cambio, el hemisferio izquierdo exhibía máxima actividad cuando J. W. se veía en las fotografías. Estos hallazgos parecen respaldar la conjetura de que "el yo es especial." Pero la cuestión dista de estar resuelta, pues ambas posturas cuentan con indicios en su favor.

*—Ricki Rusting*




"MIKE OR ME? SELF-RECOGNITION IN A SPLIT-BRAIN PATIENT", DE DAVID J. TURK ET AL. EN *NATURE NEUROSCIENCE*, VOL. 5, N.º 9; SEPTIEMBRE DE 2002




3FX, INC.

les valía mejor para uno de los dos grupos (atlético, recio, rápido, para los jugadores; intérprete, dramático y otras por el estilo, para los actores.) Compusieron también una tercera lista de palabras que no se aplicaban específicamente a ninguno de los dos grupos (desordenado y fiable, por ejemplo). Después presentaron las palabras a sus sujetos y les pidieron que decidieran, una a una, si les eran aplicables o no.

Se observaron diferencias en los cerebros de los voluntarios al responder a las distintas palabras. Las asociadas al fútbol tendieron a aumentar la actividad de una determinada red de los cerebros de los futbolistas, la misma que se activó en los actores con las palabras de su profesión. Cuando les fueron presentadas palabras correspondientes al otro grupo, se activó una red distinta. Lieberman denomina a dichas redes el sistema reflectivo (o sistema C) y el sistema reflexivo (o sistema X).

El sistema C se conecta con el hipocampo y con otras regiones del cerebro de las que ya se sabe que recuperan recuerdos. También incluye regiones capaces de alojar, de forma consciente, datos e informaciones. Cuando nos encontramos en circunstancias nuevas, nuestro sentimiento del yo se funda en pensamientos explícitos sobre nuestras experiencias.

Pero Lieberman sostiene que, con el tiempo, el sistema X toma las riendas. El sistema X, en lugar de recuerdos, codifica intuiciones; conecta con regiones que generan rápidas respuestas emotivas basadas, no en razonamientos explícitos, sino en asociaciones estadísticas. El sistema X tarda en formar su conocimiento de sí mismo, pues hacen falta muchas experiencias para formar esas asociaciones. Pero en cuanto toma forma, se vuelve muy poderoso. Los futbolistas saben si son atléticos, fuertes o veloces sin tener que consultar sus recuerdos: tales cualidades están visceralmente imbricadas en quiénes son. En cambio, no tienen ese mismo instinto por lo que se refiere a sus cualidades dramáticas, y ante las palabras correspondientes habían de pensar explícitamente en sus experiencias. Los resultados de Lieberman pueden resolver el misterio del paradójico conocimiento de sí mismo que tiene D.B., pues resulta concebible que su lesión cerebral eliminase su sistema reflectivo, pero no su sistema reflexivo.

La neurociencia del yo tiene en la actualidad un verdadero auge, pero no carece de críticos. Según Martha

Farah, neurocientífica de la cognición de la Universidad de Pennsylvania, muchos de estos estudios no están sometidos a ninguna restricción, por lo que no pueden enseñar nada. Los experimentos —objeta— no se han diseñado con el cuidado necesario para evitar otras explicaciones, como, por ejemplo, que ciertas regiones del cerebro se utilizan para pensar en cualquiera, incluso en nosotros mismos.

Heatherton y otros científicos implicados en esas investigaciones consideran que Farah critica con demasiada dureza una especialidad que aún es demasiado joven. De todos modos, están de acuerdo en que todavía tienen mucho que averiguar sobre la red de la propia identidad y su funcionamiento.



AARON GOODMAN

## El yo evolutivo

Mejor conocida, esa red ayudaría a comprender la evolución del sentimiento de nuestra propia identidad. Es probable que los primates antepasados de los humanos tuvieran una conciencia corporal básica de sí mismos como la que está investigando Blakemore con su equipo. (Estudios realizados en monos indican que predicen sus actos.) Pero los seres humanos han desarrollado evolutivamente un sentimiento de su propio yo sin par por su complejidad. La corteza prefrontal media es una de las regiones más característicamente humanas del cerebro. Lieberman considera que algo especial debe de hacer. No sólo es más grande en los humanos que en los primates no humanos, sino que cuenta también con mayor concentración de unas neuronas que presentan una forma ahusada muy singular. No se sabe todavía cuál es la función de estas neuronas, pero se sospecha que desempeñan un papel importante en el procesamiento de la información.

Heatherton opina que la red del yo humana pudo haber evolucionado en respuesta a la compleja vida social de nuestros ancestros. Los homínidos vivieron durante millones de años en pequeñas hordas, cooperando para buscar alimento y compartir lo que hallasen. Según Heatherton, esa forma de vida requiere de autocontrol. Ha de haber cooperación y ha de haber confianza, conductas, sostiene, que exigen una fina conciencia de uno mismo.

Que el yo humano en su plenitud fuese un producto de la sociedad homínida explicaría por qué existe tanta concordancia entre cómo pensamos sobre nosotros mismos y cómo lo hacemos sobre otros, y que no se limita a la empatía física que Blakemore estudia. Los humanos tenemos asimismo una destreza única para inferir las intenciones y pensamientos de otros miembros de nuestra especie. Se han escaneado los cerebros de algunas personas mientras se valían de esa "teoría de la mente": algunas de las regiones del cerebro que se activan entonces forman parte de la red utilizada al pensar en uno mismo (entre ellas, la corteza prefrontal media). Ambas capacidades, la de entender a otros y la de entendernos a nosotros mismos, son imprescindibles paran que un ser humano funcione como tal, piensa Heatherton.

El yo, para desarrollarse por completo, necesita tiempo. Los psicólogos saben desde hace mucho que los niños tardan bastante en adquirir un sentimiento estable de quiénes son. Chocan sus conceptos de sí mismos, pero no les crea el menor problema, observa Lieberman. Los niños pequeños no intentan decirse a sí mismos que siguen siendo la misma persona. "Da la impresión de que no integran en uno los fragmentos que componen el concepto de sí mismo."

Lieberman y sus colaboradores se preguntaron si no sería posible rastrear el mudable concepto de su yo que tienen los niños mediante técnicas de toma de imágenes del cerebro. Han comenzado a estudiar un grupo de niños; proyectan realizarles escáneres cada 18 meses, desde los nueve hasta los 15 años de edad. Les piden que piensen en sí mismos y en Harry Potter. Han comparado la actividad cerebral en cada tarea y comparado a su vez los

resultados con los correspondientes a adultos.

Al examinar a niños de 10 años han observado la misma activación prefrontal media que en los adultos. Pero con respecto a otra región que se activa en los adultos, la precuneal, la historia es diferente: cuando los niños piensan en sí mismos, exhiben *menos* actividad que cuando piensan en Harry Potter.

Lieberman sospecha que en los niños la red del yo está todavía entrando "en línea". "Tienen lo que hace falta, pero no lo están aplicando como los adultos."

## Sobre el Alzheimer

Sin embargo, en cuanto la red del yo entra "en línea", trabaja a destajo: pueden cerrarse los ojos, pero no resulta posible dejar de vivir en el cuerpo o de representarse que se es el mismo que hace diez segundos o diez años, razona William Seeley, neurólogo de la Universidad de California en San Francisco: nunca, dice, se puede escapar del propio yo; en consecuencia, la red tiene que estar trabajando siempre.

Cuanta más energía consume una célula, tanto mayor es el riesgo de que productos secundarios tóxicos la dañen. Seeley sospecha que las neuronas que realizan los trabajos más pesados son particularmente vulnerables a lesiones de este tipo a lo largo de su vida. Esa vulnerabilidad, argumenta, podría ayudar a comprender mejor las dolencias del yo; así, añade, resulta curioso que no hayamos podido encontrar ciertos cambios patológicos debidos al Alzheimer o a otras demencias en las especies no humanas.

Según Seeley, los resultados de recientes tomas de imágenes cerebrales son coherentes con lo que él mismo y otros han observado en pacientes de Alzheimer y otras demencias. Las neuronas de los enfermos de Alzheimer presentan proteínas enmarañadas. Entre las regiones que primero se deterioran están el hipocampo y la región precuneal; ambas participan en los recuerdos autobiográficos. Contribuyen a traernos imágenes de nuestro pasado y de nuestro futuro, y a que juguemos con ellas, explica Seeley: "Quienes sufren de Alzheimer tienen menor capacidad de trasladarse sin brusquedad por el tiempo en uno y otro sentido".

Por angustioso que resulte ver cómo un ser querido sucumbe ante el Alzheimer, hay demencias que tienen efectos más violentos todavía sobre el yo. En la demencia frontotemporal, partes de los lóbulos frontal y temporal degeneran. En muchos casos, también resulta lesionada la corteza prefrontal media. Con los primeros estragos de la enfermedad en la red del yo, los pacientes pueden experimentar desconcertantes cambios de personalidad.

Una paciente, que Seeley y otros describieron en 2001, en la revista *Neurology*, había estado coleccionando joyas y cristalería fina durante gran parte de su vida. De pronto, a los 62 años, empezó a reunir animales disecados. Esta mujer, conservadora de toda la vida, empezó a insultar en las librerías a quienes compraban libros de esa tendencia y a manifestar que "los republicanos (el partido conservador en EE.UU.) tendrían que ser erradicados de la Tierra." Algunos enfermos se han convertido súbitamente a otras religiones o se obsesionaron por la pintura o la fotografía. Y sin embargo, este tipo de paciente apenas comprende por qué ya no son los mismos que eran. Se limitan a decir que ahora son así. La demencia frontotemporal les puede llevar a la muerte en pocos años.

Michael Gazzaniga, director del Centro de Neurociencia Cognitiva de Darmouth y miembro del Consejo Presidencial de Bioética de Estados Unidos, cree que la descodificación del yo puede plantear un problema ético de nuevo cuño.

Ese desciframiento, cree, consistirá en la elucidación de los circuitos de la identidad: la memoria autorreferente, la autodescripción, la personalidad, la conciencia de sí mismo. De ese modo se tendrá un conocimiento de lo que se requiere para que el yo permanezca activo. Es posible incluso —apunta— que llegue el día en que un escáner cerebral determine si el Alzheimer o alguna otra demencia ha destruido el yo de una persona. Bastará tomar imágenes que demostrarán que ciertos circuitos no funcionan ya. Gazzaniga se pregunta si no habrá entonces quienes tomen en cuenta la eventual destrucción de su yo al redactar sus testamentos vitales. Habrá que aprobar directrices que establezcan si a una persona que se encuentre en esas circunstancias se la trata, de una neumonía, por ejemplo, o si se deja que muera.

Seeley ofrece un vaticinio más conservador. Aduce que no es probable que vaya a haber alguien a quien un escáner cerebral, por sí solo, le haga tomar decisiones que conciernan a la vida y la muerte. Seeley opina que el verdadero valor de la ciencia del yo quedará patente en los tratamientos de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Del conocimiento de las regiones que intervienen en la representación de uno mismo se pasará al de las células que las componen, y de ahí al de sus moléculas constituyentes. Entonces se estará cerca de los mecanismos de la enfermedad. "Esa es", dice, "la mejor razón para seguir con estas investigaciones. No se trata sólo de informar a los filósofos."

## El autor

**Carl Zimmer** es autor, entre otros, de *Soul Made Flesh: The Discovery of the Brain —and How It Changed the World*.

## Bibliografía complementaria

A SELF LESS ORDINARY: THE MEDIA PREFRONTAL CORTEX AND YOU. C. Neil Macrae, Todd F. Heatherton y William M. Kelley en *Cognitive Neurosciences III*, dirigido por Michael S. Gazzaniga. MIT Press, 2004.

IS SELF SPECIAL? A CRITICAL REVIEW OF EVIDENCE FROM EXPERIMENTAL PSYCHOLOGY AND COGNITIVE NEUROSCIENCE. Seth J. Gillihan y Martha J. Farah en *Psychological Bulletin*, vol. 131, n.º 1, págs. 76-97; enero de 2005.

THE LOST SELF: PATHOLOGIES OF THE BRAIN AND IDENTITY. Dirigido por Todd E. Feinberg y Julian Paul Keenan. Oxford University Press, 2005.

CONFLICT AND HABIT: A SOCIAL COGNITIVE NEUROSCIENCE APPROACH TO THE SELF. Matthew D. Lieberman y Naomi I. Eisenberger en *Psychological Perspectives on Self and Identity*, vol. 4. Dirigido por A. Tesser, J. V. Word y D. A. Stapel. American Psychological Association (en prensa).

# Eversión y cierre de los discos imaginales

El ensamblaje del cuerpo de *Drosophila* adulta, a partir de 21 discos imaginales, está dirigido, en cada disco, por una población especializada de células que, en el proceso, adquieren capacidad invasiva y migratoria

José Carlos Pastor Pareja, Enrique Martín Blanco y Antonio García-Bellido

Uno de los aspectos más fascinantes de los seres vivos reside en la variedad de cambios de forma que experimentan durante su desarrollo. La transformación de una semilla en un árbol o de un embrión en un hombre constituye un proceso complejo, cuyas etapas se suceden siguiendo un programa codificado en los genes.

La metamorfosis de los insectos constituye quizás uno de los procesos que mejor ejemplifican los cambios de forma en los organismos. El desarrollo metamórfico supone una rápida transformación del individuo juvenil (la larva) en una forma adulta radicalmente distinta. Esta estrategia de desarrollo permite la adaptación de las formas juvenil y adulta de un mismo organismo a ambientes y funciones muy distintos dentro del ciclo biológico (*figura 1*).

Los primeros insectos en la escala evolutiva son ametábolos, esto es, carentes de metamorfosis. Hasta nosotros han llegado algunos representantes: los colémbolos y los pececillos de plata. En ellos, el organismo juvenil es, en líneas generales, idéntico al adulto, aunque de menor tamaño y sin genitales funcionales.

Los insectos hemimetábolos, entre los que se cuentan saltamontes, chinches o cucarachas, sufren una metamorfosis parcial. En sus estadios inmaduros, o de ninfa, se asemejan a la forma del adulto y suelen portar primordios alares externos desde el primer estadio ninfal.

Los insectos holometábolos, por último, acometen una metamorfosis completa tras varios estadios larvarios en los que la forma y biología de la larva son perfectamente distinguibles de las del adulto. Durante la metamorfosis, para dar lugar al adulto o imago, la mayoría de las estructuras de la larva se reemplazan por estructuras imaginales. Al grupo de los holometábolos, todos descendientes de un antecesor común en el linaje de los insectos, pertenecen las mariposas, las abejas, las hormigas, los escarabajos, los mosquitos y las moscas, entre ellas, *Drosophila melanogaster*, la mosca del vinagre.

## Los discos imaginales

En los insectos holometábolos la epidermis del adulto crece únicamente durante el último estadio larvario y la metamorfosis. Pese a ello, muchas especies han adelantado el crecimiento de su epidermis adulta y la han desarrollado en forma de discos imaginales. Estos son sacos epiteliales conectados a la epidermis que proliferan en el interior del animal a lo largo de todo el desarrollo larvario. Esta modificación del modo de crecimiento ancestral ha aparecido de manera independiente hasta seis veces en el transcurso de la evolución de los holometábolos. Un holometábolo con discos imaginales es *Drosophila*.

Los discos imaginales de *Drosophila* provienen de grupos de células que se especifican en posiciones precisas de la epidermis del embrión. Una vez establecidos, los primordios de los discos se invaginan y proliferan en etapas larvarias, en forma de bolsas aplanadas, conectados a la epidermis por un tallo (*figura 4*). Existe un disco imaginal para cada una de las seis patas, dos discos de ala, otros dos de halterio (el segundo par de alas modificadas de mosquitos y moscas), dos discos compuestos de ojo-antena, un disco de genitalia y así hasta un total de 21 discos.

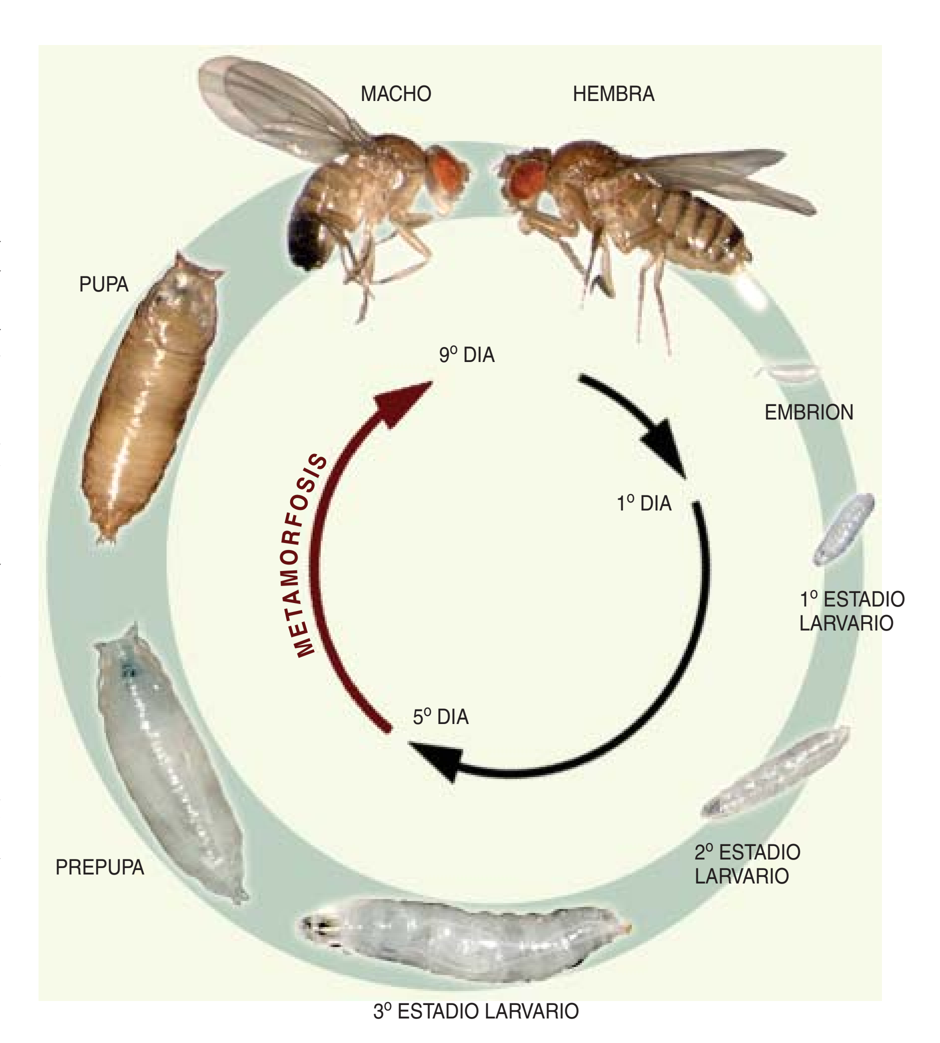
A partir de los discos imaginales se genera la epidermis entera de la mosca adulta, excluida la abdominal, cuyos segmentos derivan de grupos de células imaginales (histoblastos), no invaginados, que crecen siguiendo el patrón ancestral; proliferan sólo durante la metamorfosis.

En las primeras horas de la metamorfosis, los discos imaginales del tórax (principalmente patas, alas y halterios) evierten y se expanden para acabar fusionándose entre sí, sustituyendo a la epidermis larvaria. Horas más tarde, evierten los discos imaginales de la cabeza, fusionados de antemano.

Por último, con la fusión de los nidos de histoblastos del abdomen durante el segundo día de metamorfosis se completa la sustitución de la epidermis larvaria por la epidermis imaginal.

## Dos hipótesis

Los mecanismos responsables de la especificación y subdivisión de cada uno de los discos en territorios con distintos destinos adultos son ampliamente conocidos. Sin embargo, cómo se efectúa y regula su proceso de eversión y fusión continúa siendo materia de debate. Estudios tempranos realizados en los años treinta y cuarenta del pasado siglo por los pioneros de la genética del desarrollo Charlotte Auerbach y Conrad H. Waddington sugieren que el incremento de tamaño de los discos en las primeras horas de la metamorfosis, ejerce una presión sobre la membrana peripodial, epitelio escamoso que ocupa la mayor parte de una de las caras del disco, que acaba rompiéndola permitiendo la evaginación del tejido imaginal.

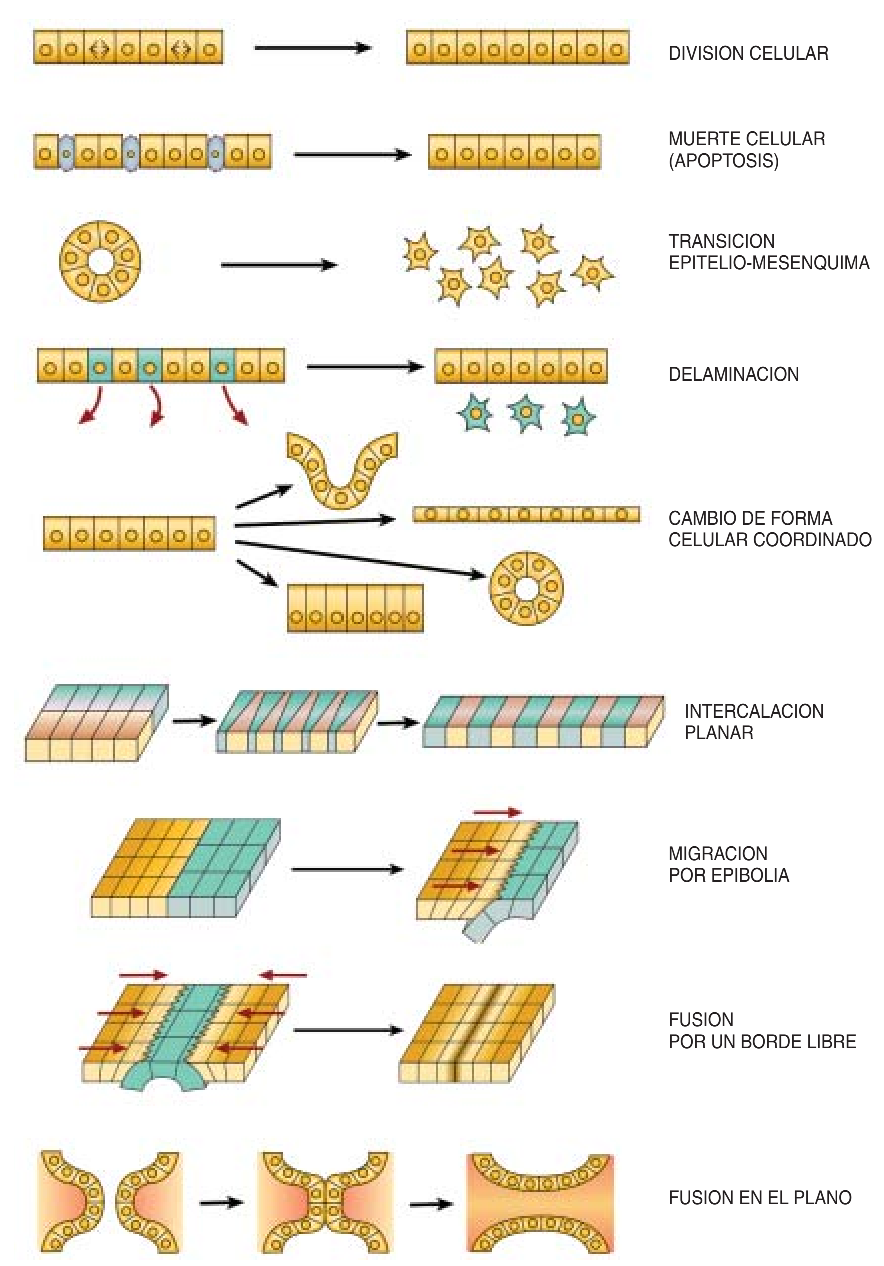



1. CICLO BIOLOGICO DE *DROSOPHILA MELANOGASTER*. Nuestro conocimiento sobre los mecanismos del desarrollo procede en buena medida de la investigación sobre la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*. Su facilidad de cultivo, manejo y manipulación genética han propiciado su adopción como organismo modelo en multitud de laboratorios. El ciclo biológico de *Drosophila melanogaster* se desarrolla a través de varias fases. El huevo eclosiona un día después de la puesta. Tras la eclosión, el animal atraviesa tres estadios larvarios, separados por mudas de la cutícula externa. Cuatro días después de la eclosión del huevo, la larva de tercer estadio deja de moverse y endurece su cutícula formando el pupario, en cuyo interior tiene lugar la metamorfosis. Finalmente, del pupario emerge el imago o individuo adulto.

JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

Una proposición alternativa basada en experimentos de evaginación *in vitro* realizados principalmente por James y Dianna Fristrom en los años setenta sugiere que la eversión de los discos vendría mediada por cambios de forma celular que provocarían la contracción del epitelio peripodial y la apertura del lumen del tallo, permitiendo la salida de los discos. Estos cambios de forma celular vendrían mediados por la acción de la ecdisona, hormona esteroidea que coordina la progresión de la metamorfosis. A este modelo corresponde la expresión coloquial de que el disco se da la vuelta como un guante.

Los dos mecanismos propuestos, el de rotura y el de ensanchamiento del tallo, presentan diversas incertidumbres. Por un lado, la rotura epitelial constituye, en sí misma, un fenómeno drástico. No se conocen ejemplos similares en el desarrollo normal de ningún otro organismo. Por otro lado, un mecanismo basado sólo en cambios de forma celular debe postular necesariamente cambios drásticos en el tallo, que sólo posee unas diez células en su perímetro.




2. PROCESOS DE MORFOGENESIS EPITELIAL. Las células de los discos imaginales, al igual que las de la epidermis larvaria a la que han de sustituir, están organizadas en forma de epitelio. Los epitelios son capas constituidas por uno o más estratos de células morfológica y funcionalmente polarizadas en el eje ápico-basal, el perpendicular al plano del epitelio. En el animal los epitelios recubren superficies exteriores (la epidermis, por ejemplo) o limitan cavidades internas. Cada una de las células de un epitelio se encuentra conectada a sus células vecinas, por uniones de adhesión intercelular, y a una lámina basal, compuesta por matriz extracelular. Muchos procesos morfogenéticos son, de un modo específico, procesos de morfogénesis epitelial. La capacidad de los epitelios de constituir un número limitado de estructuras espaciales, como pliegues, sacos y tubos, es uno de los principales determinantes de la forma animal y de la evolución de planes corporales complejos. En un proceso de morfogénesis epitelial, las células implicadas ejecutan una serie de acciones que conforman un repertorio de operaciones básicas. La división y muerte celulares contribuyen a la morfogénesis de epitelios, pero también intervienen otras acciones que suponen la reorganización del citoesqueleto y de las estructuras de adhesión de las células, y que son la base de los movimientos morfogenéticos. Así, las células de una capa epitelial pueden dispersarse por transición epitelio-mesénquima, delaminarse individualmente, cambiar la forma o el tamaño celular de manera coordinada e intercalarse en el plano unas con otras. Además, un epitelio completo puede migrar y fusionarse con otro epitelio a través de un borde libre o en el plano.

JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

Reexaminar el mecanismo celular que conduce a la eversión de los discos imaginales es, pues, clave para una mejor comprensión de la biología y evolución de la metamorfosis. Además, la eversión y cierre de los discos pudieran servir de modelo para el estudio de movimientos morfogenéticos complejos en otros organismos en los que el abordaje genético resulta más difícil que en *Drosophila*.

## Eversión del disco imaginal de ala

El disco de ala es el mayor y más accesible de los discos imaginales. De este modo, secciones histológicas y de microscopia confocal, técnica esta última con la que se obtienen imágenes tridimensionales de muestras teñidas con marcadores fluorescentes, y filmaciones *in vivo* en animales transgénicos expresando proteínas verdes fluorescentes (GFP, *green fluorescent protein*) de discos de ala han permitido diseccionar el mecanismo celular de la eversión. En éste, parecen tener una función principal las células del tallo y la membrana peripodial identificables por la expresión del gen *puckered (puc)*, que desempeña un importante papel en el proceso.

En el inicio de la eversión, las células del tallo y el epitelio peripodial del disco se adhieren a la cara interna de la epidermis larvaria (*figura 5*). El contacto entre ambos epitelios (epidermis larvaria y disco) se produce a través de sus superficies basales, donde se observa una elevada concentración de fibras del citoesqueleto de actina y desaparece la lámina basal.

A esta adhesión le sucede la infiltración de células peripodiales y del tallo en la capa epitelial larvaria adyacente. Tal infiltración se produce en varios puntos próximos al sitio de inserción del tallo. Se asiste así a una sustitución progresiva de la epidermis larvaria por células del disco, de su tallo y su epitelio peripodial. Este proceso podría describirse como una invasión de una capa epitelial por otra.

El segundo paso en la eversión del disco es su apertura al exterior. Hacia las tres horas y media después de la formación del pupario, y como consecuencia de su invasión de la

epidermis larvaria (*figura 6-3*), parte del epitelio del disco ha colonizado ya la superficie del animal. En este momento se inicia la apertura del lumen del disco al espacio existente entre la pupa y el pupario.

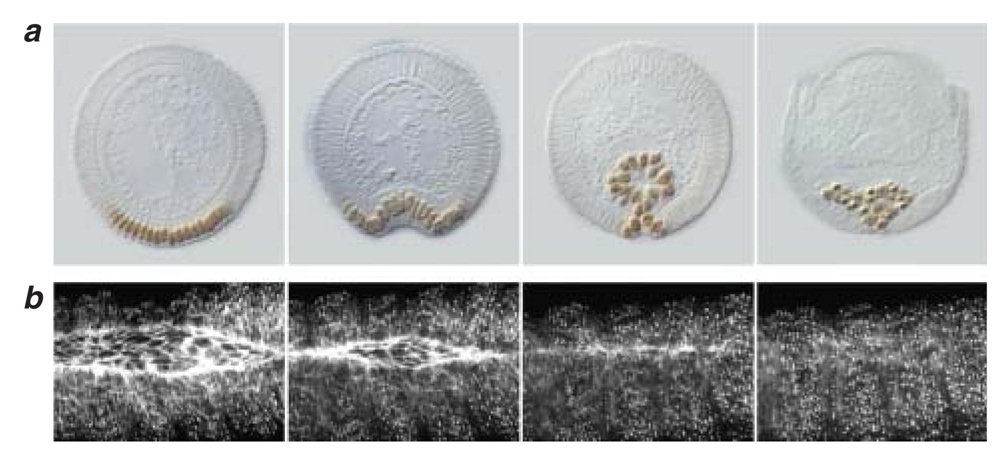
La comunicación del interior del disco con el exterior se produce a través de varias perforaciones simultáneas en el epitelio peripodial (*figura 6-4*) que coalescen rápidamente en una sola (*figura 6-5*). Por tanto, la apertura por donde el disco evierte no es el tallo dilatado, sino una perforación producida *ex novo*.

Una vez el lumen del disco se ha abierto, comienza un tercer y último paso: el ensanchamiento de la apertura inicial, que permite la eversión total del disco. Se crea dicho ensanchamiento gracias a la incorporación de nuevas células peripodiales al contorno de la apertura. Para ello, las células peripodiales se intercalan en el plano y pasan a formar parte del borde incrementando su perímetro (*figura 6-6*). (En la gastrulación de los vertebrados encontramos un fenómeno similar en el proceso de extensión convergente, por el cual las células epiteliales se reordenan, intercalándose en el plano, cambiando las dimensiones del tejido agrupándose en un eje.)

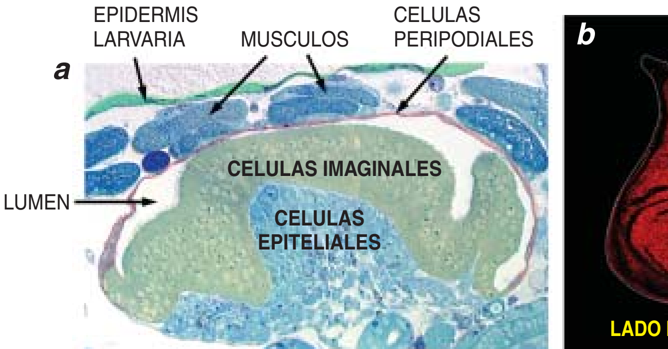
Merced a la intercalación planar, se ensancha la apertura inicial. El disco entero la franquea y se externaliza. De ese modo, se completa la eversión con la relocalización de las células del epitelio peripodial y el tallo a una banda proximal rodeando al disco.

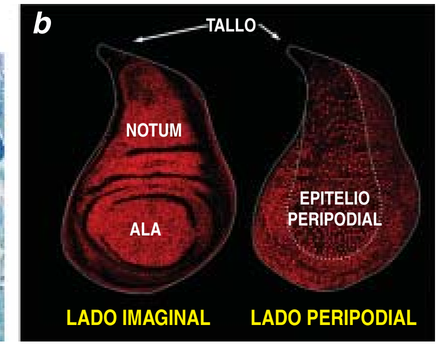
El mecanismo descrito para la eversión del disco de ala asegura, en contraste con los mecanismos propuestos con anterioridad, una apertura ordenada del lumen del disco al exterior (*figura 7*). En ningún momento se rompe la continuidad entre la epidermis larvaria y la imaginal, produciéndose la eversión no sólo como consecuencia de cambios de forma celular sino por la intercalación gradual de células peripodiales al borde de la apertura.

La función primordial del epitelio peripodial en los discos imaginales de *Drosophila* consistiría en facilitar su eversión y cierre. Se trataría de un reservorio de células que, en el momento de la metamorfosis, suplementan las del tallo, cuyo número resulta insuficiente para generar la




3. MOVIMIENTOS MORFOGENETICOS EN *DROSOPHILA*. En los últimos años se ha iniciado el abordaje genético de varios movimientos morfogenéticos en la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*, así como en otros organismos modelo. En *Drosophila* el primer movimiento morfogenético estudiado fue la gastrulación (*a*). Durante la misma, el ectodermo ventral del embrión se invagina; las células invaginadas sufren luego una transición epitelio-mesénquima y se dispersan en el interior del animal, para dar lugar al mesodermo [las fotografías representan secciones transversales de un embrión en etapas secuenciales de la gastrulación. El ectodermo ventral expresa la proteína Twist (*marrón*)]. Otro movimiento morfogenético bien estudiado es el cierre dorsal (*b*), que ocurre al final de la embriogénesis. Los lados derecho e izquierdo de la epidermis avanzan hacia la línea media dorsal; se fusionan y sustituyen en la parte más dorsal del embrión a un epitelio transitorio, la amnioserosa (las fotografías presentan una visión dorsal de etapas sucesivas del proceso de cierre; el polo anterior del embrión se sitúa a la izquierda y el posterior a la derecha; las células más grandes de la amnioserosa son eliminadas progresivamente de la superficie coordinadamente con el avance del epitelio lateral).

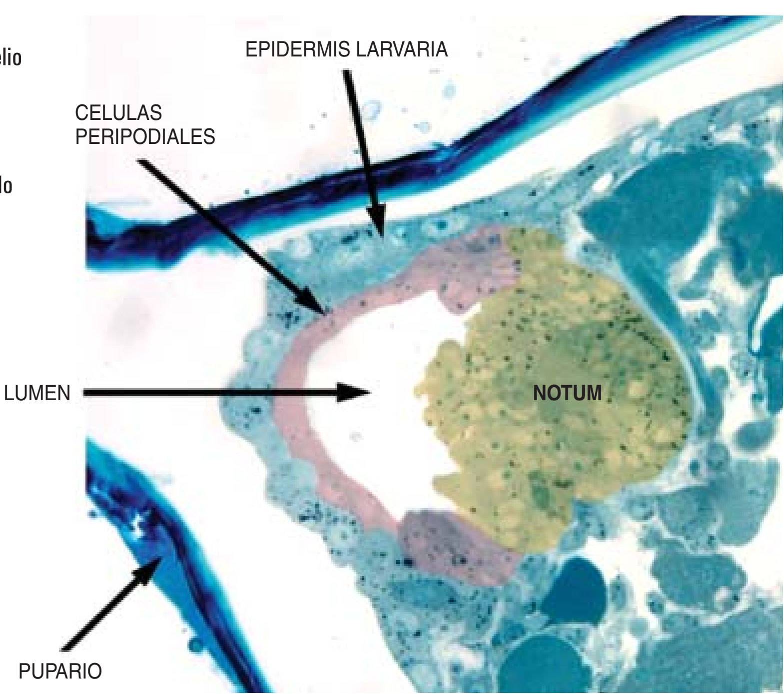



4. EL DISCO IMAGINAL DE ALA. Una vez especificados en el ectodermo del embrión, los primordios de los discos imaginales de *Drosophila* se invaginan y permanecen en el interior de la cavidad corporal de la larva, conectados a la epidermis por un tallo. Durante el desarrollo larvario los discos imaginales, al tiempo que proliferan, experimentan sucesivos procesos de especificación territorial. El disco acaba adoptando la forma de un saco aplanado, con dos lados que encierran un lumen. En A se muestra una sección transversal de un disco de ala de tercer estadio larvario; en B dos imágenes confocales de un mismo disco, enfocada la primera en su lado imaginal y la segunda en su lado peripodial. El lado imaginal es un epitelio columnar que contiene la mayoría de las células del disco. Del lado imaginal del disco se desarrolla, además del ala propiamente dicha, el notum (parte dorsal del tórax). En el lado peripodial, la densidad celular es mucho menor y las células son más aplanadas constituyendo un epitelio escamoso: el epitelio peripodial.

FOTOGRAFIAS CORTESIA DE MARIA LEPTIN (*arriba*); JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

5. INVASION DE LA EPIDERMIS LARVARIA. Sección transversal de una pupa temprana que muestra el epitelio peripodial (*coloreado en rosa*) adherido a la epidermis larvaria. La adhesión entre las caras basales de ambos epitelios constituye el primer paso en el proceso de eversión del disco. El epitelio imaginal aparece coloreado en sepia.




apertura por la que el disco evierte. El epitelio peripodial, adquirido probablemente en el curso de la evolución, permitiría, pues, la eversión de discos de gran tamaño posibilitando su externalización.

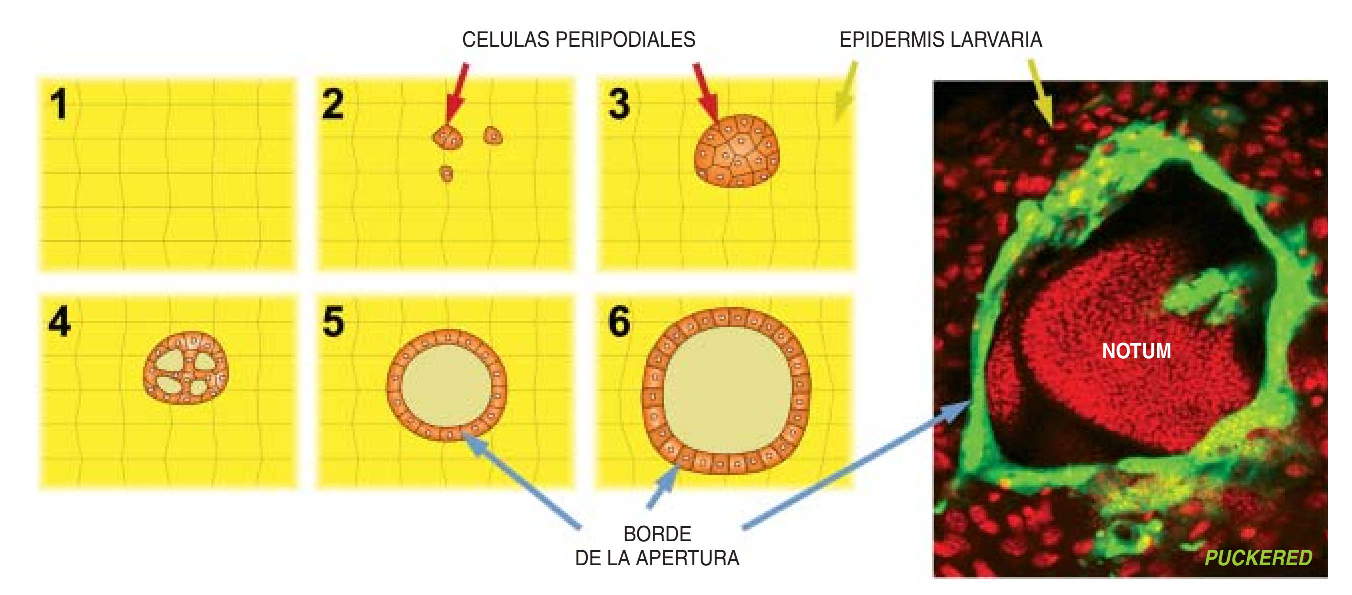
## El cierre de los discos

La banda de células peripodiales y del tallo que rodea al disco de ala evertido contrae una función característica. Es la región que va a dirigir el proceso de expansión del disco y su fusión con los otros discos del tórax, para sellar la epidermis adulta.

Antes de que concluya la eversión, las células que forman el borde de la apertura del disco de ala en su parte ventral y lateral se encuentran ya en contacto con las células del borde de los discos de pata y halterio ipsilaterales (de su mismo lado, izquierdo o derecho). En la parte dorsal del animal, sin embargo, los discos contralaterales de ala se encuentran tras la eversión a considerable distancia.

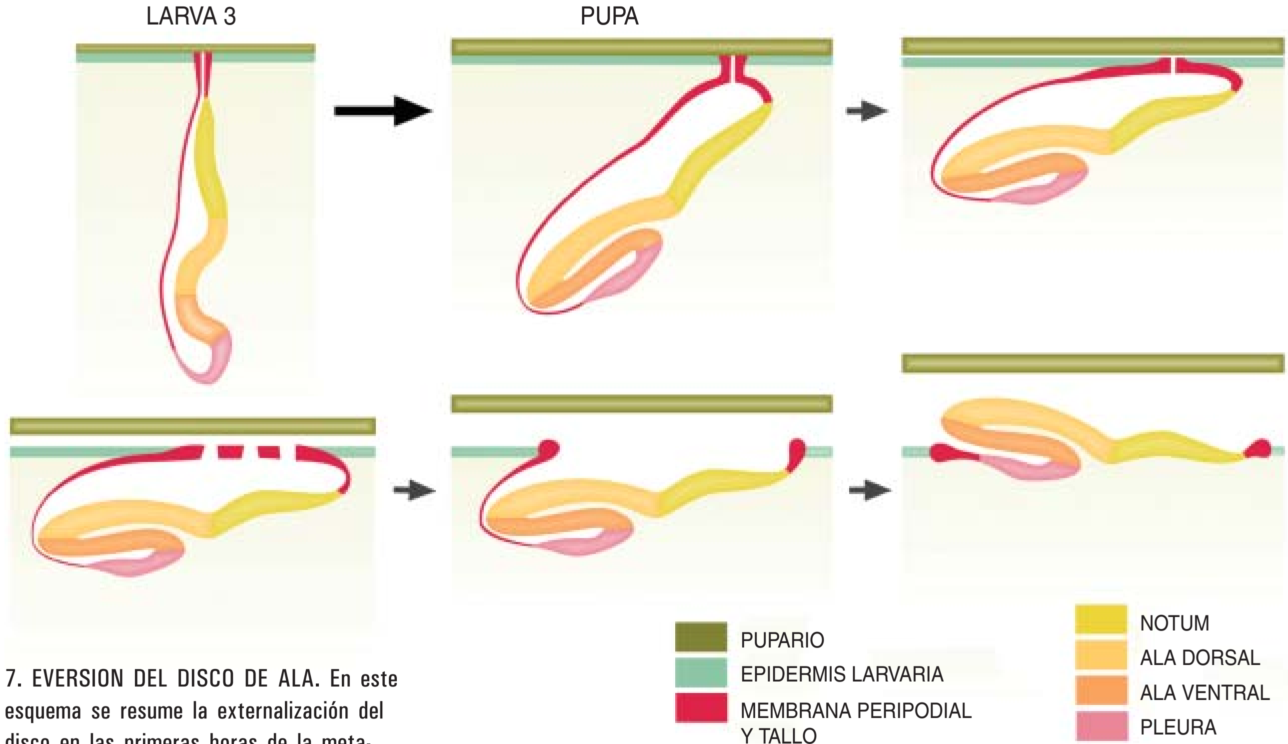
La fusión en la línea media dorsal para cerrar el notum se produce por epibolia, nombre genérico que recibe la migración de un epitelio con un borde libre sobre otra capa epitelial. Los discos migran sobre las células epidérmicas larvarias que los separan; en el proceso, la región dorsal del borde de la apertura actúa como un frente de avance (*figura 8*).

Las células del perímetro del disco acumulan actina filamentosa y desarrollan estructuras (lamelipodios y filopodios) que les permiten moverse y avanzar hacia la línea media dorsal. El movimiento dorsal de los discos de ala concluye hacia las cinco horas y media desde la formación del pupario con el cierre de la epidermis imaginal del tórax. Tras el cierre, las células




6. APERTURA DEL LUMEN DEL DISCO AL EXTERIOR. Las células peripodiales y del tallo invaden la epidermis larvaria gradualmente (1 a 3). Entre estas células que ahora se encuentran en la superficie de la pupa se abren varios agujeros que comunican el lumen del disco con el exterior (4). Los agujeros coalescen rápidamente en una sola apertura (5). Esta apertura se ensancha luego con la incorporación de nuevas células a su borde por intercalación planar (6). La imagen de la derecha corresponde a una pupa a las tres horas y media desde la formación del pupario; muestra que las células peripodiales y del tallo, que expresan el gen *puckered* (marcadas por la expresión de una proteína verde fluorescente (GFP), forman el borde de la apertura por la que el disco evertirá.

JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO




7. EVERSION DEL DISCO DE ALA. En este esquema se resume la externalización del disco en las primeras horas de la metamorfosis. Las células peripodiales y del tallo invaden y sustituyen en la superficie de la pupa a la epidermis larvaria; se comunica el lumen del disco con el exterior por medio de varios agujeros; los agujeros coalescen en una sola apertura; el disco acaba de evertir cuando todas las células peripodiales pasan, por intercalación planar, a formar parte del borde de la apertura. El disco evertido queda así rodeado, en su contacto con la epidermis larvaria, por una banda de células del epitelio peripodial y del tallo. Mediante estas células se unirá después al resto de los discos para sellar la epidermis adulta.

JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

del borde empiezan a perderse de manera gradual y muy pocas sobreviven en la epidermis del adulto.

El mecanismo de eversión y cierre de los discos de ala es similar en los de pata y halterio. Los discos de pata del primer segmento torácico (T1) presentan, sin embargo, una peculiaridad: las células peripodiales de ambos discos, izquierdo y derecho, entran en contacto en el estadio de larva 3 y, como consecuencia, la coalescencia de las perforaciones iniciales produce una sola apertura para las dos patas, que se comportan en su eversión como un único disco.

Los dos discos compuestos de ojo-antena, que poseen también un epitelio peripodial que expresa *puc*, se fusionan entre sí y con otros de menor tamaño en el interior del animal para constituir la cabeza que evierte, tal como sucede con los discos de pata T1, como una sola unidad.

Por último, la expresión del gen *puc* en una población de células aplanadas en el disco genital, tanto en machos como hembras, da a entender que su eversión podría obedecer a un mecanismo similar al descrito.

En resumen, todos los discos imaginales de *Drosophila* parecen evertir y fusionarse por un mecanismo promovido por las células peripodiales y del tallo, similar, con variaciones menores, al que hemos expuesto para el disco de ala.

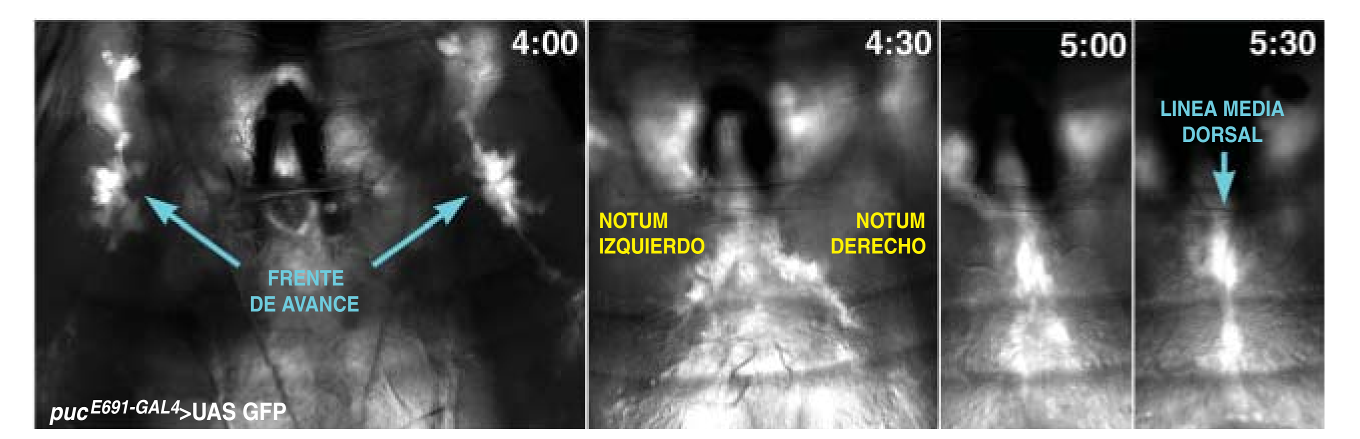
## Transición epitelio-mesénquima parcial

Durante el proceso de eversión y cierre de los discos se observan importantes cambios de forma celular, aunque los sucesos más relevantes son los relacionados con la modulación de las propiedades de adhesión en las células peripodiales y del tallo.

La aposición entre las células peripodiales y la epidermis larvaria a través de sus superficies basales y la posterior infiltración celular tienen las características de un proceso invasivo; se observa una acumulación de actina a ambos lados de las membranas plasmáticas en la zona de contacto y la degradación de la lámina basal. A ese respecto, importa señalar que los mutantes para las metaloproteasas encargadas de la degradación de matriz extracelular descubiertas en *Drosophila*, *mmp1 y mmp2*, presentan, entre otras anomalías, defectos en la eversión de los discos y el cierre del tórax. En los procesos del desarrollo normal en otros organismos y en las metástasis tumorales metaloproteasas homólogas a éstas participan en la disolución de la lámina basal.

Avanzado el proceso, la intercalación celular evidencia una flexibilización de los contactos celulares, que no ocurre en ningún otro momento o lugar del disco de ala. Las células peripodiales y del tallo pierden sus *zonula adherens* y sus uniones septadas (*figura 9*), las principales estructuras apicales de adhesión intercelular en epitelios de artrópodos (la *zonula adherens* se encuentra en todos los animales).

Finalmente, para producir el cierre en la línea media dorsal, las células del frente de avance adoptan un fenotipo migratorio. Dichas células emiten lamelipodios y filopodios de actina, a semejanza de los fibroblastos y otros tipos de células migratorias.




8. CIERRE DEL TORAX. Fotogramas de una filmación del cierre del notum en una visión dorsal, entre las cuatro y las cinco horas y media después de la formación del pupario (anterior es arriba y posterior es abajo). Una vez producida la eversión, los discos de ala izquierdo y derecho migran sobre la epidermis larvaria hacia la línea media dorsal, donde se fusionan. Las células del frente de avance, procedentes del epitelio peripodial y del tallo, expresan el gen *puckered* (marcadas por la expresión de GFP–*en blanco*).

JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

Todas estas acciones que células peripodiales y del tallo protagonizan en la eversión y cierre de los discos no son propias de células epiteliales. Los comportamientos descritos indican que las células peripodiales y del tallo pierden, a lo largo del proceso, su carácter epitelial y adquieren un fenotipo mesenquimal, fenómeno conocido como transición epitelio-mesénquima.

Procesos similares han sido descritos para explicar la formación del mesodermo en la gastrulación, la migración de las células de la cresta neural de vertebrados y para la adquisición de fenotipo invasivo en carcinomas.

Con todo, la pérdida de carácter epitelial que sufren las células peripodiales y del tallo no es una transición epitelio-mesénquima completa. Esas células invaden la epidermis larvaria sin haber abandonado su distribución epitelial. Por tanto, mantienen una fluidez en su adhesión intercelular, al tiempo que cierta cohesión, tanto en el borde de la apertura como en el frente de avance de la línea media dorsal. Además, estas células recobran su carácter epitelial al finalizar el proceso de fusión.

Aunque la transición epitelio-mesénquima suele describirse como una respuesta todo o nada, con sólo dos estados posibles, estas observaciones ponen de relieve que células instaladas en un estado intermedio de transición epitelio-mesénquima pueden desempeñar papeles relevantes en procesos morfogenéticos.

Además del cierre de los discos imaginales, existen numerosos procesos de migración y fusión de epitelios a través de bordes libres. Por su interés clínico destacan el cierre de heridas y la fusión del paladar en vertebrados. Es de resaltar que, en ambos casos, las células implicadas exhiben análogamente el tipo de plasticidad en su carácter epitelial que se observa en la fusión de los discos.

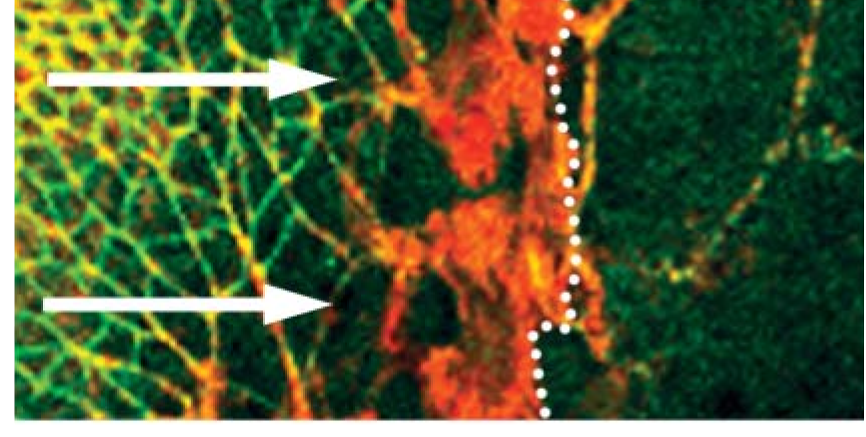
## Cascada de señalización de JNK

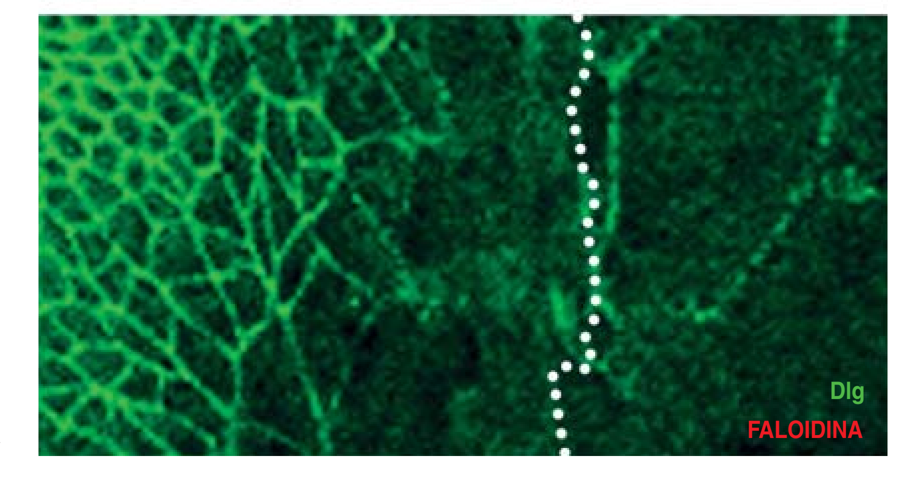
El proceso de eversión y cierre de los discos imaginales ha de ser controlado espacial y temporalmente en coordinación con el resto de los mecanismos morfogenéticos que tienen lugar durante la metamorfosis. En particular, los cambios de forma celulares y las propiedades de adhesión de las células peripodiales han de ser reguladas de una forma altamente precisa.

Uno de los mecanismos de transducción de señales utilizados en el proceso de fusión de discos imaginales es el de la ruta de señalización de JNK (kinasa amino-terminal de Jun). En *Drosophila*, el núcleo de la vía de transducción de señales de JNK lo componen el homólogo de JNK codificado por el gen *basket (bsk),* un miembro de la familia de las MAP-kinasas (*figura 11*), y la kinasa que la activa por fosforilación, la JNK-kinasa codificada por el gen *hemipterous (hep).* Bsk, a su vez, fosforila y activa a los factores de transcripción Jun y Fos, que regulan la transcripción de genes diana. No se conocen las señales por las que la actividad de la cascada se regula.

La expresión del gen *puc*, en las células peripodiales y del tallo que van a dirigir la eversión y fusión de los discos depende de la actividad de la cascada de señalización de JNK y en su ausencia, en discos mutantes $hep^{r75}$, es suprimida. El gen *puc* codifica una enzima, la JNK-fosfatasa, que defosforila e inactiva a la JNK, producto del gen *bsk*. Así pues, *puc* media un bucle de retroalimentación negativa que controla el nivel de la señal de JNK.

La reducción de actividad de la cascada de señalización de JNK en condiciones mutantes para distintos de sus componentes provoca defectos en la fusión de los discos imaginales en diverso grado. Se trata de mutaciones letales o que producen moscas adultas cuyos discos de ala no se han fusionado en la línea media dorsal o no han llegado siquiera a evertir y se encuentran todavía en el interior del animal. Así, por ejemplo, los mutantes $hep^{r75}$ 6 horas después de la formación del pupario, momento en que el cierre de los discos del tórax se ha completado ya en pupas silvestres, muestran defectos que van desde la falta total de eversión del disco hasta defectos de fusión en la línea media dorsal. En raras ocasiones el animal alcanza el estadio adulto, en cuyo caso presenta graves defectos en el cierre de la línea media (*figura 10).* Alternativamente, la sobrexpresión de *puc* produce los




9. TRANSICION EPITELIO-MESENQUIMA PARCIAL. Las células del frente de avance de los discos, aunque se mantienen cohesionadas, pierden sus *zonula adherens* y uniones septadas. Dichas estructuras forman un cinturón alrededor de cada célula epitelial y la mantienen estrechamente unida a sus vecinas. En la imagen se muestra la expresión, detectada con un anticuerpo, de la proteína Discs large (Dlg, *en verde*), que forma parte de las uniones septadas. Las fibras del citoesqueleto de actina que se concentran en gran cantidad en el frente de avance están marcadas con faloidina en la imagen superior (*rojo*). Las flechas señalan la dirección de migración del notum hacia la línea media dorsal. La línea de puntos indica el borde libre del epitelio. En esta imagen se observa que las células correspondientes al frente de avance carecen de Dlg y, por tanto, de uniones septadas, indicando que han perdido su carácter epitelial.

JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

mismos efectos. De esta forma, el proceso puede ser bloqueado absolutamente desde su primera etapa, la eversión de los discos, activando este regulador negativo de la cascada. La función de la cascada de JNK, pues, parece requerirse en todos los pasos del proceso.

Los defectos que provoca la reducción de actividad de la señalización de JNK revela que ésta es necesaria en las células peripodiales y del tallo para la eversión y cierre de los discos. De este modo, la localización de componentes de la *zonula adherens* en las células del frente de avance durante el proceso de eversión y fusión en discos mutantes $hep^{r75}$, a diferencia de lo que acontece en discos silvestres, no se modifica. Esto viene a indicar que la pérdida de polaridad ápico-basal y el carácter epitelial de las células peripodiales y del tallo (transición epitelio-mesénquima) no ocurre en la misma medida que se observa en individuos silvestres.

Un efecto opuesto se observa cuando se incrementa el nivel normal de actividad de JNK. En condiciones mutantes en que esto ocurre, los discos imaginales tampoco se fusionan, pero en este caso las células del frente de avance adoptan una forma redondeada y se despegan de los discos. Así se observa en moscas mutantes $puc^{E69\text{-}F}$, en las que se halla reducida la función del regulador negativo de la ruta y que presentan un cierre defectuoso del notum en la línea media dorsal (*figura 10*). No se trata de una incapacidad de las células para migrar, sino de una transición epitelio-mesénquima excesiva que limita la capacidad de fusión de los discos.

Por tanto, la actividad de la cascada de JNK dicta el grado de la transición epitelio-mesénquima que experimentan las células peripodiales y del tallo durante la eversión y cierre de los discos. El mantenimiento de un nivel adecuado de señalización por JNK es necesario para que el proceso se desarrolle de forma correcta. Cómo la actividad de la JNK afecta al desensamblaje de las *zonula adherens* para flexibilizar la adhesión intercelular y hacer perder a estas células su polaridad ápico-basal y su carácter epitelial, es desconocido.

## Función de JNK en otros procesos de cierre epitelial

La primera función identificada en *Drosophila* para la cascada de JNK fue su contribución al cierre dorsal embrionario. Este movimiento morfogenético es un proceso de fusión epitelial mediante el cual la epidermis del embrión se cierra en la línea media dorsal sustituyendo a la amnioserosa, un epitelio transitorio. La actividad local de la cascada de JNK se requiere en el cierre dorsal para la correcta función del borde libre del epitelio, lo mismo que en la eversión y cierre de los discos imaginales.

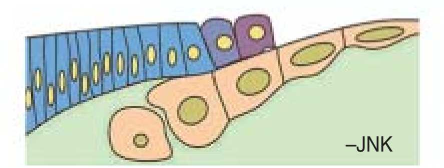
La intervención de la vía de JNK en estos dos procesos de cierre epitelial ha llevado a postular que el cierre de los discos imaginales en holometábolos recapitula el proceso más general y temprano de cierre dorsal del embrión de los artrópodos (insectos, crustáceos, arácnidos y miriápodos). Un módulo conservado de genes —incluidos los de la cascada de JNK— habría sido cooptado al aparecer en los insectos la metamorfosis para regular la expansión y fusión de los discos. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para que esta recapitulación se pueda considerar como una cooptación de un mecanismo preexistente. La epidermis dorsal del embrión y la del adulto son homólogas secuencialmente, siendo los mismos genes

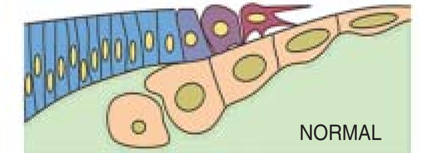


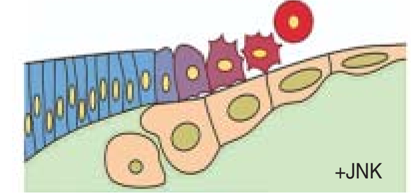






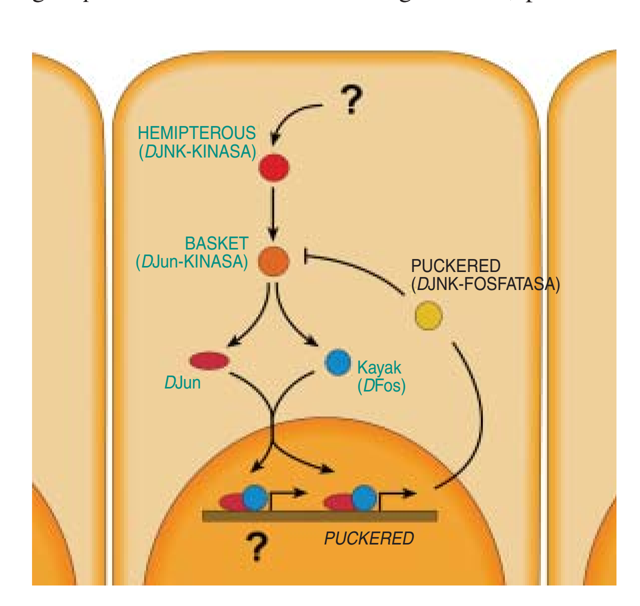

10. MUTANTES JNK. Tanto la falta como el exceso de señalización de la vía de JNK en las células peripodiales provocan defectos en la eversión y cierre de los discos. En el tórax adulto silvestre (*panel central superior*–WT) se observa que la fusión de los dos discos en la línea media se realiza con total precisión (anterior es arriba y posterior es abajo). En mutantes *hemipterous* (*panel izquierdo*) y *puckered* (*panel derecho*) la fusión no se completa y se observa un surco en la línea media dorsal del tórax adulto. Ello es debido (*esquema inferior*) a que la capacidad migratoria de las células del frente de avance depende de la actividad de JNK: si no es suficiente (mutantes $hep^{r75}$), las células son incapaces de migrar; si es excesiva (mutantes $puc^{E69-F}$), las células se desprenden y el frente de avance deja de ser funcional.

los que confieren identidad en el eje dorsoventral en ambas; constituyen dos versiones sucesivas de la misma región del animal.

Donde sí se manifiesta que la cascada de JNK forma parte de un módulo funcional cooptado es en el cierre de heridas de *Drosophila*. Lo mismo que en el cierre dorsal y el de los discos imaginales, la cascada de JNK se activa en el borde libre de la herida y es requerida para la cicatrización del epitelio. En este, como en los procesos de cierre epitelial, el gen *puc* se conserva como un gen diana de la activación de JNK. Otros efectores potencialmente conservados que pudieran regular la actividad del citoesqueleto y la motilidad celular son desconocidos. Tampoco se conoce, en ninguno de los tres procesos, qué señales inician la actividad de la cascada de JNK.

La vía de JNK es también necesaria en vertebrados para procesos epiteliales de fusión (cierre del tubo neural, cierre de la fisura ótica, cierre ocular y cicatrización de heridas). Esta conservación reafirma la existencia, preservada por la evolución, de un módulo de actividades genéticas especializado que incluye la cascada de JNK. Resultaría del máximo interés averiguar si, en procesos del desarrollo de otros organismos en que también se forma un borde libre (por ejemplo, epibolia de aves y peces teleósteos), interviene este modulo funcional.

Las vías de transducción de señales, pese a su conservación en el curso de la evolución, generan respuestas celulares muy distintas en diferentes organismos y en contextos dispares en un mismo organismo. La




11. VIA DE JNK. La ruta de transducción de señales de la kinasa amino-terminal de Jun (JNK) es una de las vías de señalización implicadas en la eversión y cierre de los discos. La JNK pertenece a la familia de las MAP-kinasas (MAPK), que los organismos eucarióticos han mantenido en el curso de la evolución. Las cascadas de señalización de las MAPK median la respuesta de las células ante señales muy dispares: factores de crecimiento, citoquinas y diversos tipos de estrés. Las MAPK son fosforiladas por MAPK-kinasas (MAPKK), activadas éstas a su vez por MAPKK-kinasas. El núcleo de la cascada en *Drosophila* lo componen los homólogos de la JNK-kinasa y la JNK, codificados respectivamente por los genes *hemipterous* (*hep*) y *basket* (*bsk)*. Los factores de transcripción *D*Jun y *D*Fos (Kayak), fosforilables por Basket, median los efectos de la cascada sobre la expresión génica. Un gen cuya expresión depende de la actividad de esta vía es *puckered*. Este gen codifica para una JNK-fosfatasa que defosforila e inactiva a Basket, mediando un bucle de control por retroalimentación negativa sobre la actividad de la ruta.

JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

conservación de la función de JNK en todos estos procesos de fusión epitelial encarna un caso extraordinario de asociación de una actividad molecular a una respuesta morfogenética concreta.

## Cuestiones pendientes

Quedan muchos interrogantes que responder sobre la fusión de epitelios durante el desarrollo de los organismos. El estudio de la eversión y cierre de los discos imaginales, fácilmente abordable a nivel genético en *Drosophila,* puede ser determinante en la comprensión de los mecanismos básicos reguladores y efectores en estos procesos.

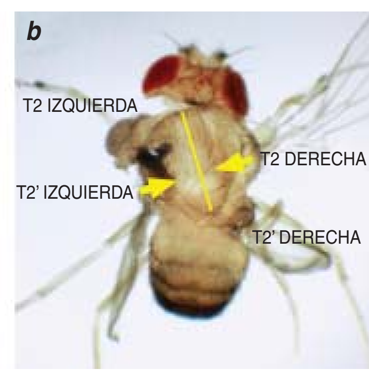
El mecanismo funcional por el que la cascada de JNK controla la eversión y cierre de los discos es desconocido. Se ignora cómo las células del frente de avance modulan y sostienen el equilibrio entre motilidad y adhesión y cómo la adhesión celular es regulada en respuesta a la JNK. Igualmente, la señal o señales que determinan la activación de la cascada de JNK en las células peripodiales y del tallo no han sido identificadas; ésta no parece ser una respuesta hormonal a la ecdisona, hormona esteroidea que desencadena la metamorfosis.

La identificación de otras vías de señalización complementarias a la de JNK, como las identificadas en el proceso de cierre dorsal embrionario, que pudieran intervenir en el proceso, permanecen sin resolver, así como los componentes estructurales y reguladores de la adhesión y el citoesqueleto en la eversión y el cierre.

Una importante característica de los procesos de fusión es la necesaria existencia de un mecanismo de reconocimiento que permita el correcto ordenamiento espacial de tejidos originados a considerable distancia. En el proceso de cierre, los discos imaginales, cuyo patrón básico se preestablece durante el desarrollo larvario, no sólo han de contactar, sino que deben alinearse ajustadamente durante su fusión.

De la existencia de este tipo de mecanismo dan prueba las fusiones cruzadas ocasionales de segmentos *(figura 12)*, que se producen en animales mutantes con identidad segmental alterada [triples mutantes Bithorax presentan una transformación homeótica del tercer segmento torácico (T3) en un segundo segmento torácico adicional (T2')]. En estos animales mutantes en los que se desarrollan dos mesotórax y cuatro alas, a baja frecuencia, los segmentos se fusionan de manera escalonada aberrante: un disco T2 con el T3 contralateral transformado a T2'. A pesar del error, el alineamiento de los discos en la línea media del notum es correcto. Así pues, existe un mecanismo de reconocimiento a lo largo de la línea media dorsal necesario para el alineamiento de las células con idéntico valor posicional en el eje antero-posterior del notum del animal. Dicho mecanismo podría participar en la guía de la migración de los discos, ajustar su fusión tras su contacto o quizás ambos procesos. Su caracterización permanece pendiente de ser investigada.




12. RECONOCIMIENTO DE VALORES POSICIONALES. En mutantes *bithorax postbithorax*, con dos lesiones distintas en el gen de identidad segmental *Ultrabithorax*, el tercer segmento torácico (T3), que en moscas silvestres es de tamaño reducido y no porta alas, se transforma en un segmento torácico 2 adicional (T2') (*a*). En ocasiones (*b*), en estos mutantes, los discos se fusionan de forma cruzada (*flechas*) que producen, no obstante, un notum con sus dos mitades izquierda y derecha perfectamente alineadas a lo largo de la línea media (*línea*). Dado que el patrón del notum se ha establecido ya en la larva, las fusiones cruzadas indican la existencia de un mecanismo de reconocimiento implicado en el alineamiento de las células de idéntico valor posicional a lo largo del eje anterior-posterior en el notum de la mosca.

EDWARD B. LEWIS (*izquierda*); JOSE CARLOS PASTOR PAREJA, ENRIQUE MARTIN BLANCO Y ANTONIO GARCIA-BELLIDO

## Los autores

**Antonio García-Bellido** es profesor de investigación del CSIC y dirige el Laboratorio de Genética del Desarrollo del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, en Madrid, dedicado al estudio del desarrollo de los discos imaginales de *Drosophila*. **Enrique Martín-Blanco**, científico titular del CSIC, coordina el grupo de Señalización Celular en Desarrollo del Instituto de Biología Molecular de Barcelona en el Parc Cientific de Barcelona. **José Carlos Pastor** ha estudiado la eversión y cierre de los discos imaginales en los laboratorios de ambos. Actualmente es un investigador postdoctoral en la Universidad de Yale.

## Bibliografía complementaria

WG AND EGFR SIGNALLING ANTAGONISE THE DEVELOPMENT OF THE PERIPODIAL EPITHELIUM IN *DROSOPHILA* WING DISCS. L. A. Baena-López, J. C. Pastor-Pareja y J. Resino en *Development*, vol. 130, págs. 6497-6506; 2003.

*DROSOPHILA* MATRIX METALLOPROTEINASES ARE REQUIRED FOR TISSUE REMODELING, BUT NOT EMBRYONIC DEVELOPMENT. A. Page-McCaw, J. Serano, J. M. Sante y G. M. Rubin en *Developmental Cell*, vol. 4, págs. 95-106; 2003.

INVASIVE CELL BEHAVIOR DURING *DROSOPHILA* IMAGINAL DISC EVERSION IS MEDIATED BY THE JNK SIGNALING CASCADE. J. C. Pastor-Pareja, F. Grawe, E. Martín-Blanco y A. García-Bellido, en *Developmental Cell*, vol. 7, págs 387-399; 2004.

# Fármacos transgénicos

**Se han modificado genéticamente cabras para que produzcan una proteína terapéutica en su leche**

Gary Stix

Las proteínas vienen a ser el petróleo en bruto de la biotecnología. Durante gran parte de sus 30 años de historia, la industria se ha esforzado por hallar una fuente de suministro de tales macromoléculas en células de ovario de hámster y otras similares. A finales de los años noventa del siglo pasado, con la llegada de los anticuerpos monoclonales (una nueva clase de fármacos basados en proteínas), la demanda superaba la producción. Durante decenios, los investigadores que crearon la eritropoyetina recombinante, para renovar los hematíes, y los anticuerpos monoclonales, para combatir el cáncer, han buscado formas alternativas de producción.

Tras una larga espera, podría entrar en funcionamiento un nuevo biorreactor, un animal modificado por ingeniería genética para que produzca una proteína terapéutica en su leche. La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) está sometiendo a ensayo la aplicación de una proteína anticoagulante, la antitrombina humana, producida en la leche de cabra, para el tratamiento de una enfermedad hereditaria. La autorización de ATryn, el fármaco en cuestión, culminaría un tortuoso camino de 15 años para los laboratorios GTC Biotherapeutics, empresa de Framingham.

La posibilidad de obtención de medicamentos transgénicos arranca de mediados de los ochenta. La industria biotecnológica se planteó fabricar proteínas complejas, en particular, desarrollar un proceso de obtención de estas macromoléculas que garantizara la conformación correcta de las mismas así como el alojamiento apropiado de sus azúcares superficiales.

BRAD DeCECCO



1. ORDEÑO DE UNA CABRA TRANSGENICA. El animal segrega en su leche una proteína de interés farmacológico.

Las células de ovario de hámster chino realizan ya la tarea, pero con un rendimiento escaso. Además, los cultivos celulares de mamífero no ofrecen siempre un medio ideal; en ocasiones, la producción de proteínas resulta inviable.

Al tratar de mejorar la eficiencia del proceso, los expertos se han percatado de que las glándulas mamarias de vacas, conejos y cabras, entre otros, constituyen centrales de producción de proteínas en potencia: poseen una notable capacidad de fabricar grandes volúmenes de proteínas complejas. Además, las glándulas secretoras de leche no necesitan el cuidado constante que requieren los cultivos celulares.

Los laboratorios Genzyme, matriz de GTC Biotherapeutics, había comenzado a interesarse por el asunto tras la adquisición de Integrated Genetics en 1989. Contaba ésta con un elenco de fármacos y elementos de diagnóstico. Para su dirección, se contrató a Harry Meade, quien, junto con Nils Lonberg, había patentado un método de extracción de proteínas terapéuticas de ratones.

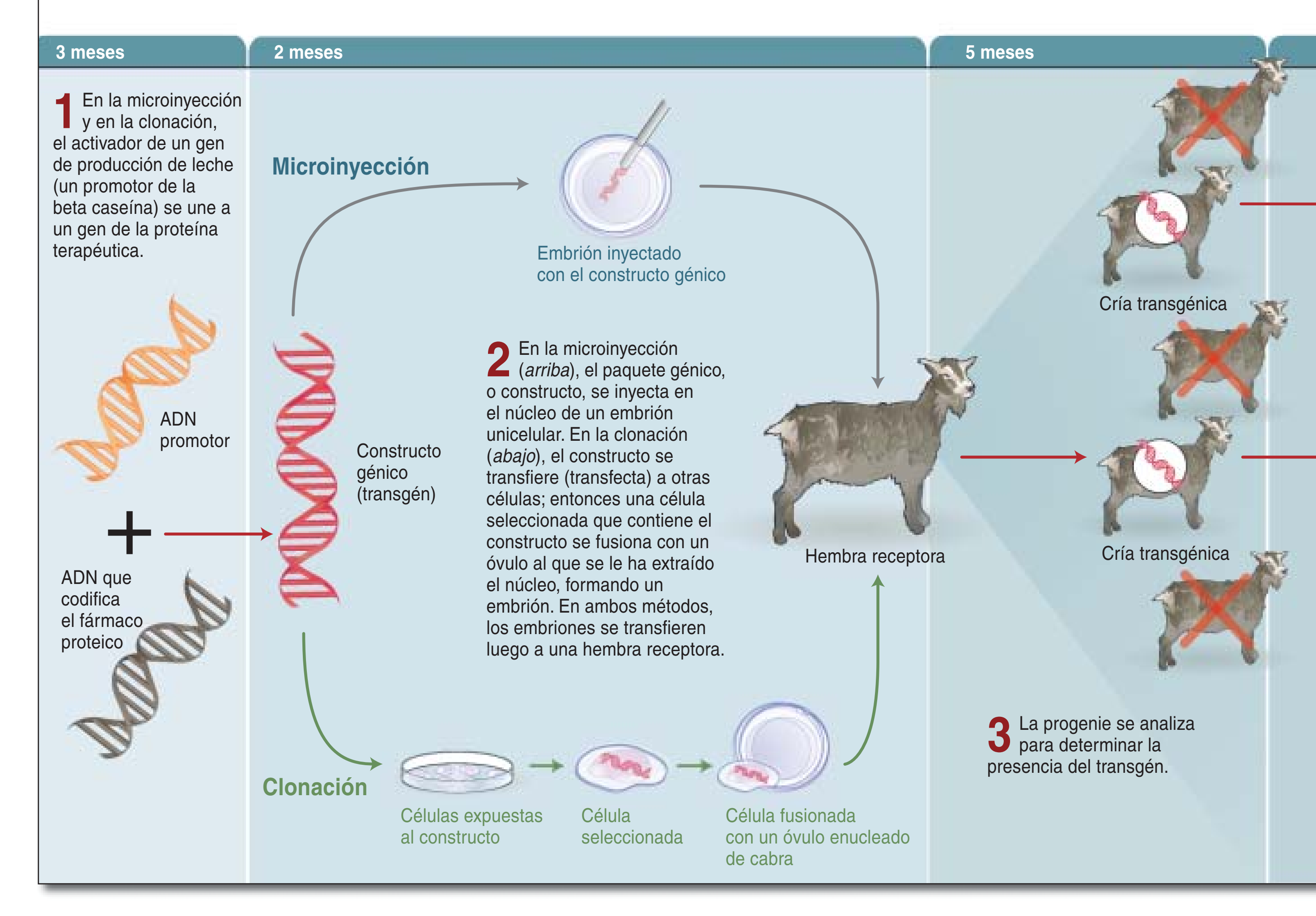
A principios de los años noventa, Genzyme introdujo entre sus objetivos la producción de fármacos en la leche de cabra. Decidió dejar los transgénicos en manos de su filial Genzyme Transgenics (rebautizada luego como GTC Biotherapeutics), que se encargaría de la producción de medicamentos para otras firmas.

## Cabras productoras de medicamentos

Al principio, GTC creó cabras transgénicas mediante la microinyección del gen que codifica la proteína humana de interés (junto con el ADN que promueve la activación de ese gen en la leche) en el núcleo en desarrollo de un embrión unicelular. Los embriones se implantaban entonces en las hembras, cuya progenie se analizaba para determinar la presencia del nuevo gen. La leche de esos animales "pioneros" contiene la proteína terapéutica, que luego

## CABRAS TRANSGENICAS: BIORREACTORES PARA LA PRODUCCION DE FARMACOS

GTC Biotherapeutics ha desarrollado un método de producción de fármacos mediante animales transgénicos. Para ello ha empleado dos técnicas básicas de obtención de animales transgénicos. La más clásica, la microinyección (que se apoya en la inserción de un gen en un embrión), se ha empleado en la fabricación de un fármaco anticoagulante




debe someterse a un proceso de purificación.

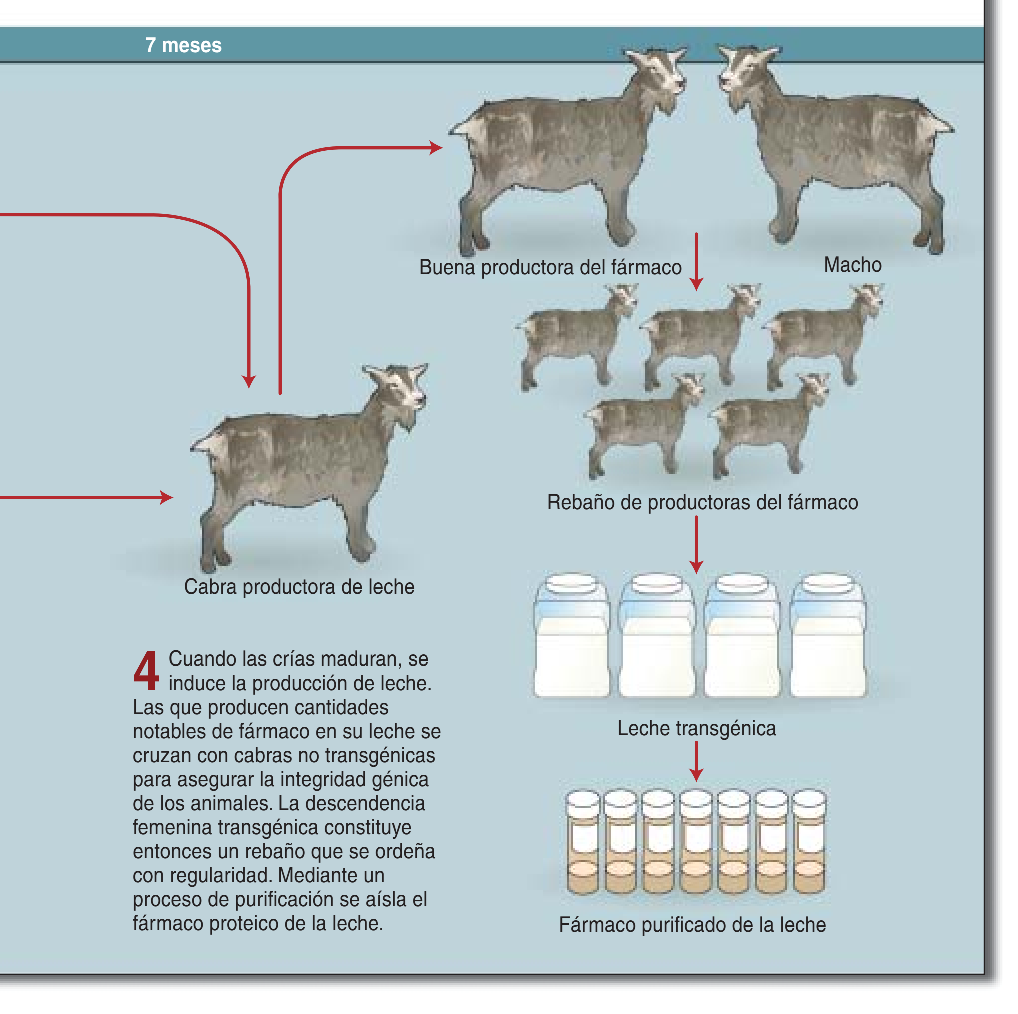
A continuación, se cruzaban cabras transgénicas maduras con machos no transgénicos para formar un rebaño. Pero la eficacia de la microinyección dejaba mucho que desear: sólo entre el 1 y el 5 por ciento de los embriones se convertían en animales transgénicos.

Para la obtención de sus fármacos más recientes, GTC ha aplicado otra técnica, que asegura que el animal portará el transgén deseado: la transferencia nuclear en células somáticas, o clonación. (La propia oveja Dolly se clonó para desarrollar un método de obtención de animales transgénicos con rasgos de interés.)

GTC escogió las cabras porque se reproducen más rápidamente que las vacas y ofrecen un rendimiento proteico superior al de los ratones o los conejos. Otras iniciativas, incluido un nuevo proyecto de GTC, han optado por las vacas. Pharming, una compañía con sede en Holanda, se propone obtener fármacos en leche de vacas y conejos. Otros han decidido producirlos a partir de huevos de gallina. Después de llevar a cabo el desarrollo básico de la técnica durante los años noventa, GTC se presentó ante el mercado como una plataforma biotécnica para compañías interesadas en la fabricación de proteínas farmacológicas de difícil obtención o demandadas en cuantía elevada y coste bajo. Pero se enfrentaba a un problema espinoso, el de la aprobación de un fármaco transgénico.

GTC necesitaba demostrar el potencial de esta técnica. A finales de los años noventa, empezó las pruebas clínicas con antitrombina humana en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica (*bypass*) que habían desarrollado resistencia a la heparina (un anticoagulante). Con la antitrombina transgénica se buscaba mejorar la disponibilidad de la misma y obviar las reticencias ante el fármaco aislado de sangre humana. La compañía culminó los ensayos clínicos. Pero cuando la Agencia Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) estadounidense solicitó más datos a finales de 2000 (lo cual requería experimentación adicional), Sandra Nusinoff Lehrman, responsable del proyecto, descartó realizar el esfuerzo. A Lehrman le sucedió, a media-

(Atryn), en fase de evaluación por la autoridad reguladora europea. La compañía ha sido pionera también en la producción de medicamentos transgénicos mediante clonación.




LUCY READING-IKKANDA

dos de 2001, Geoffrey Cox, quien decidió proseguir con el desarrollo de la antitrombina transgénica, esta vez mediante pruebas clínicas realizadas en Europa con pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina. (Las autoridades reguladoras europeas acababan de establecer los requisitos para obtener la aprobación de la antitrombina.)

GTC Biotherapeutics cuenta ahora con un programa preliminar de fabricación de la alfa-1 antitripsina y otras proteínas sanguíneas. El ATryn se está sometiendo a ensayos clínicos en los EE.UU.; pero su futuro pende de la aprobación europea.

## Las dificultades técnicas

GTC no ha sido la única compañía de transgénicos con una trayectoria accidentada. La escocesa PPL Therapeutics, que participó en la clonación de Dolly, se enfrentó a dificultades y tuvo que vender su patrimonio intelectual a Pharming en 2004. Esta última ha reaparecido en escena tras presentar suspensión de pagos en 2001. Espera obtener pronto la aprobación para un tratamiento del angioedema hereditario, una enfermedad genética que causa hinchazón debido a la ausencia de la proteína inhibidora de C1.

Si GTC sobrevive, se convertiría en el líder del sector de los transgénicos. Una planta de producción de fármacos a partir de células de hámster requiere una inversión anual de entre 400 y 500 millones de dólares; un rebaño de cabras, en cambio, produce una cantidad similar de droga por 50 millones de dólares. Además, se requieren métodos de fabricación alternativos. Algunas proteínas son difíciles de obtener mediante los métodos tradicionales. Las aplicaciones del ATryn se ampliarían para abarcar varios tratamientos (para pacientes que hubieran sufrido revascularización coronaria, quemaduras o sepsis).

Hasta la fecha, el fármaco ha superado un importante escollo técnico: no ha provocado ninguna respuesta inmunitaria adversa en los pacientes. Sin embargo, la preocupación por los posibles efectos secundarios va a estar siempre presente. El transgénico alfa-1 antitripsina obtenido de ovejas criadas por PPL (administrado por inhalación) provocó en algunos pacientes síntomas pulmonares que les obligaron a abandonar el ensayo, una posible reacción inmunitaria a proteínas animales residuales que no se habían eliminado en la purificación del medicamento. El fármaco de PPL, pues, precisaba de una mejor purificación.

Los medicamentos producidos por cabras transgénicas han provocado menos críticas que los cultivos modificados genéticamente. En GTC, las cabras libres de encefalopatía espongiforme ovina (*scrapie*, o tembladera) traídas de Nueva Zelanda se hallan confinadas en un cercado de 77 hectáreas dentro de una explotación de 120 hectáreas en Charlton, Massachusetts. No se les permite pastar. Se les proporciona el alimento adecuado para disminuir la posibilidad de contraer enfermedades debidas a contaminantes presentes en otros animales. Treinta cabras, de un rebaño de más de 300, se dedican a la producción de ATryn; otros 1200 animales no transgénicos se reservan para la reproducción.

## Bibliografía complementaria

PRODUCTION OF GOATS BY SOMATIC CELL NUCLEAR TRANSFER. Alexander Baguisi et al. en *Nature Biotechnology*, vol. 17, págs. 456–461; mayo de 1999.

TRANSGENIC ANIMALS: GENERATION AND USE. Dirigido por Louis Marie Houdebine. Harwood Academic Publishers, 1997.

Jean-Michel Courty y Édouard Kierlik

## El helicóptero de motor humano

En 1977, el americano Paul Mcready consiguió el premio Kremer por haber concebido el *Gossamer Albatros*, un avión movido sólo por la fuerza humana. Hoy, el constructor de helicópteros *Sikorski* ofrece 20.000 dólares a quien logre el primer helicóptero de propulsión muscular. ¿Es posible un aparato así? Examinar cómo funciona un helicóptero nos permitirá evaluar la potencia necesaria para el vuelo estacionario. Y de ahí deduciremos por qué es difícil que el reto de *Sikorski* obtenga respuesta.

### Principio del vuelo estacionario

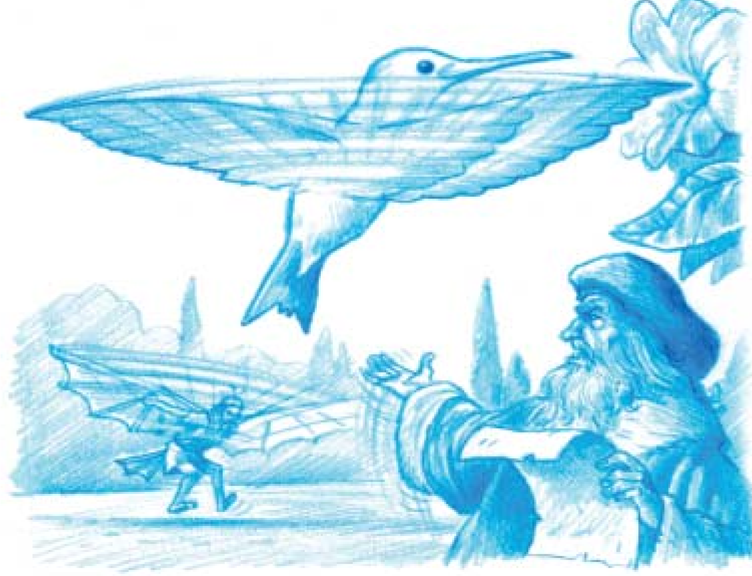
Un helicóptero, como cualquiera habrá observado, no es sino un enorme ventilador, cuyas palas aceleran hacia abajo aire en un principio inmóvil. Según el principio de acción y reacción, la fuerza ejercida por el aire sobre las palas es igual, pero de sentido contrario, a la fuerza que las palas ejercen sobre el aire. Cuando esa fuerza de reacción compensa al peso del ingenio, éste se cierne.

¿A qué velocidad proporciona el aire la sustentación? Valiéndonos del concepto de "disco de sustentación", podemos calcularla sin que nos estorben los detalles aerodinámicos. Tomamos en cuenta sólo el aire que atraviesa el disco de sustentación, ese disco borroso que se distingue cuando las palas del helicóptero giran rápidamente. La cantidad de aire que atraviesa ese disco en un segundo es la contenida en un cilindro vertical de altura igual a la velocidad $v$ del aire aspirado y de sección la superficie $S$ del disco de sustentación. La masa $M$ de aire correspondiente es el producto de ese volumen $Sv$ por la densidad $\rho$ del aire. La hélice imparte, pues, cada segundo a $M$ kilogramos de aire una cantidad de movimiento $Q$ igual al producto de $M$ por la velocidad del aire, es decir, $Sv^2\rho$. Esa cantidad de movimiento cedida por segundo es la fuerza de sustentación, que debe ser igual al peso $P$ del helicóptero. Así, cuando se establece la sustentación, la velocidad del aire es la raíz cuadrada del peso dividido por el producto del área $S$ del disco de sustentación y la densidad $\rho$ del aire ($v = \sqrt{P/S\rho}$).

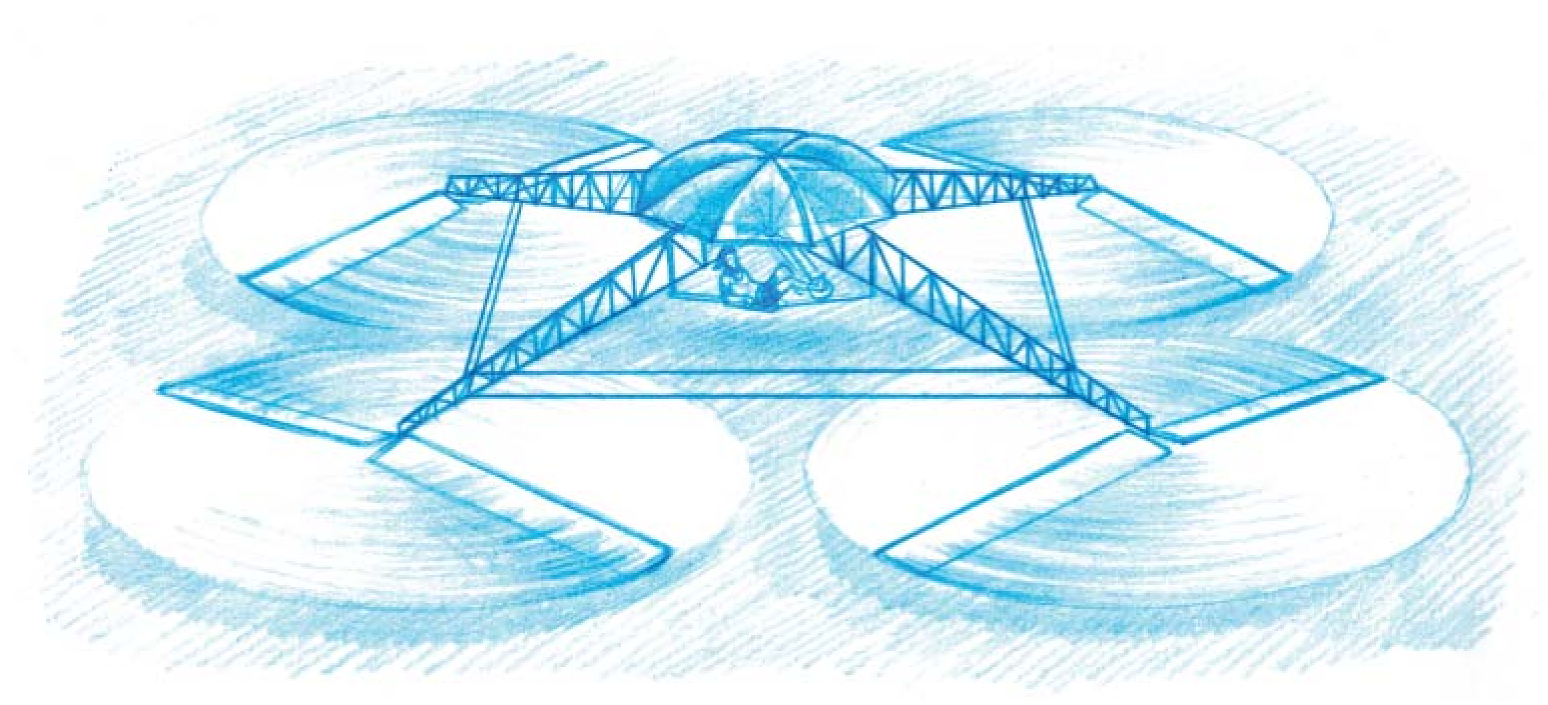
El *Colibrí*, último producto de *Eurocopter*, eleva su tonelada y media gracias a unas palas de 5 metros de longitud. Resulta así que, en vuelo estacionario, impulsa el aire a 12 metros por segundo (a ras del suelo, un metro cúbico de aire pesa 1,3 kilogramos). ¿Qué potencia mecánica desarrolla un helicóptero? Si el vuelo es estacionario, sólo el aire se pone en movimiento. La energía suministrada por el motor se transmite al aire en forma de energía cinética. La energía suministrada por unidad de tiempo (la potencia) es igual a la mitad de la masa de aire $M$ (igual a $Sv\rho$) puesta en movimiento por segundo multiplicada por el cuadrado de la velocidad $v$ de ese aire. La potencia ($Sv^3\rho/2$) es, pues, proporcional al cubo de la velocidad. Para el *Colibrí* obtenemos 90 kilowatt, la cuarta parte de los 374 kilowatt del motor que lleva el helicóptero. No asombra tal disparidad: el *Colibrí* debe también subir, acelerar y virar, cualquiera que sea



1. Un helicóptero impulsa hacia abajo el aire. La reacción de éste, pensó Leonardo, compensa el peso del ingenio.



2. Los colibríes, como los helicópteros, logran el vuelo estacionario impulsando el aire hacia abajo.



3. El *Yuri I*, un helicóptero de motor humano construido por el Instituto Técnico de Tokio, tiene una envergadura de 20,1 metros y ha volado durante 19,46 segundos.

el viento. ¡Se entiende que haya que disponer de una potencia muy superior a la mínima de sustentación!

Así, el vuelo estacionario es posible aportando la energía necesaria para acelerar el aire hacia abajo. En el caso del helicóptero humano, los parámetros sobre los que podemos actuar son el peso del aparato y el área del disco de sustentación. Eliminando la velocidad por medio de la condición de equilibrio del helicóptero, se obtiene una potencia mínima necesaria de $1/2\sqrt{(P^3/S\rho)}$ (la estimación se mejora multiplicando por 1,4 el resultado anterior). La consigna es aumentar el área $S$ del disco de sustentación y disminuir el peso $P$.

Pero vamos a ver que, para las personas, hay además una limitación inesperada: ¡la evacuación del calor!

## Del colibrí al hombre

Para averiguar si será posible algún día el vuelo estacionario mediante músculo humano, examinemos el caso del colibrí, ave capaz de cernirse. Como el helicóptero, se mantiene estacionario impulsando aire hacia abajo y tiene también un disco de sustentación, de área igual a la cubierta por las alas. Nuestra fórmula indica una potencia mínima necesaria de 200 miliwatt para un colibrí de garganta rubí de 8,4 gramos y 8,5 centímetros de envergadura.

Un pájaro de proporciones similares pero el doble de grande, ¿podría practicar el vuelo estacionario? Su peso, proporcional al volumen, sería ocho veces superior mientras que la superficie cubierta por las alas sería cuatro veces más extensa. La potencia de sustentación quedaría multiplicada por la raíz cuadrada de $8^3/4$, que vale 11,3. ¿De cuánta energía muscular se dispondría? Como el rendimiento muscular es del orden de 20 por ciento, el grueso de la energía muscular debería disiparse en forma de calor, que se evacuaría por la superficie del cuerpo. Ese sería el factor limitador, pues la potencia muscular máxima de un animal de sangre caliente crece más con la superficie del cuerpo que con el volumen de los músculos: un pájaro con las mismas proporciones de nuestro colibrí pero el doble de grande y de morfología similar dispondría de una potencia muscular como mucho cuádruple. Por lo tanto, cuando el tamaño aumenta, la potencia de sustentación necesaria crece más rápido que la disponible y sólo un cambio de morfología puede paliar esa merma: si la longitud de las alas no se dobla, sino que se multiplica por 5,6, la potencia de sustentación crece en la misma proporción que la potencia muscular disponible.

El hombre pesa 10.000 veces más que el colibrí. Un hombre de 75 kilogramos, que, como Icaro, quisiera imitar al colibrí recubriéndose de plumas los brazos (una envergadura de unos dos metros) necesitaría 7 kilowatt para el vuelo estacionario. Ahora bien, la potencia muscular útil que desarrolla un deportista durante un esfuerzo prolongado es de unos 500 watt; temporalmente puede alcanzar 1 kilowatt. El hombre debe alargar las palas de su helicóptero. Para conseguir los 500 watt que necesita un aparato de 40 kilogramos, hacen falta unas palas de cerca de 30 metros de diámetro.

¿Es inalcanzable el premio *Sikorski*? No es seguro. Una esperanza reside en las condiciones fijadas por el constructor de helicópteros: ejecutar un vuelo de 60 segundos dentro de un cuadrado de 10 metros de lado y alcanzar 3 metros de altura en un momento del vuelo. La proximidad del suelo aumenta considerablemente la sustentación, pues el aire no puede atravesarlo. Ese "efecto suelo", que algunos aparatos aprovechan, devuelve la esperanza. Un equipo japonés ha conseguido permanecer en el aire 20 segundos con el helicóptero de motor humano *Yuri I*.

BRUNO VACCARO

Juan M.R. Parrondo

## ¿Hay quien dé más?

Imagine la siguiente lotería. Usted elige un número del 1 al 100 y lo anota en un papel. A continuación se extrae un número de un bombo con 100 bolas, numeradas de 1 a 100. Usted gana si el número que anotó es *menor o igual* que el número que sale del bombo, pero gana la cantidad anotada en euros. Si el número en el papel es mayor que el que ha salido en el sorteo, entonces usted no gana nada.

¿Cuál es la mejor elección inicial? Si elegimos un número bajo, la probabilidad de ganar es mayor pero la ganancia será pequeña. Por el contrario, al elegir un número grande aumentamos la ganancia, pero reducimos las probabilidades de ganar. Llamemos $M$ al número elegido inicialmente. La probabilidad de ganar es $(101-M)/100$, puesto que, de los 100 números que hay en el bombo, $101-M$ son mayores o iguales que $M$. La ganancia media al elegir $M$ es por tanto:

$$\frac{101-M}{100}\times M$$

Como cabría esperar, si elegimos $M = 1$, la ganancia media es de un euro. Si elegimos $M = 100$, también la ganancia media es de un euro, porque ganamos 100 euros pero sólo un 1 % de las veces. El número $M$ que hace mayor la ganancia media es $M = 50$ o 51. En ambos casos, la ganancia media es $50\times 51/100 = 25{,}5$.

Si consideramos una variante de la lotería anterior en la que lo que usted gana es la cantidad que ha aparecido en el bombo, en lugar de la que anotó en el papel, entonces la estrategia sería bastante más sencilla. Puesto que en este caso la ganancia no depende de lo que ponga usted en el papel, la mejor elección es $M = 1$. Con ello siempre ganamos y la ganancia media será de 50,5, que es el valor medio de todos los números del bombo.

Pero el título de la columna de hoy hace referencia a una subasta. ¿Qué tienen que ver estas extrañas loterías con una subasta? Cuando participamos en ciertos tipos de subasta, nos encontramos en una situación similar, aunque inversa, al primero de los sorteos que acabamos de discutir. Si pujamos por una cantidad demasiado alta, probablemente ganemos la subasta pero pagaremos un precio excesivo por el artículo subastado. Si queremos pagar menos, tendremos que pujar con cantidades menores disminuyendo así la probabilidad de adquirir el artículo. Hay un compromiso obvio entre el deseo de ganar la subasta y el precio a pagar. Esta es la principal característica de una subasta y, en cierto modo, su razón de ser. Sin embargo, a pesar de la aparente sencillez de estos mecanismos, su análisis matemático puede depararnos alguna que otra sorpresa. El estudio de las subastas que el norteamericano William Vickrey realizó en los años sesenta, y su posterior extensión a otras situaciones, le hizo merecedor, en 1996 y junto con James A. Mirrlees, del Premio del Banco de Suecia, el mal llamado Nobel de economía.

En primer lugar, existen varios mecanismos de subasta. En la subasta inglesa o de oferta creciente, los participantes, que están presentes en el proceso de subasta, anuncian públicamente sus pujas en orden ascendente y gana la mayor. En las lonjas de nuestros puertos se lleva a cabo un sistema diferente y bastante espectacular, la subasta de precio decreciente. En ella el director va cantando precios en orden descendente hasta que alguno de los participantes le interrumpe gritando "¡mío!", con lo que consigue el artículo subastado por el último precio cantado. Se llama también holandesa porque era éste el método que utilizaban desde el siglo XVII los mayoristas de flores en Holanda para distribuir sus existencias. ¿Cuál de los dos métodos es mejor para el subastador y para el comprador? La subasta de precio descendente es bastante más estresante para el comprador. Al fin y al cabo, en la subasta de oferta ascendente uno sabe siempre que puede quedarse con el artículo subastado si supera la puja de los demás. Sin embargo, en la de precio descendente, hay una incertidumbre considerable: si espero para conseguir un mejor precio me arriesgo a que otro gane la subasta; si me planto en un precio alto quizá haya perdido la oportunidad de ahorrarme una buena cantidad.

En muchas ocasiones se necesita realizar una subasta sin la presencia física de los participantes. Si, por ejemplo, queremos que el número de participantes sea el máximo posible, es mejor utilizar algún método en el que se pueda pujar "a distancia". Ocurre así en las subastas de Internet, cada vez más populares. Pero ya en el siglo XIX se realizaban subastas de sellos de correo en donde se pujaba por carta. Es también el caso de algunas grandes operaciones financieras o de las adjudicaciones de licencias de telefonía móvil, que en muchos países (pero no en España) se realizaron mediante subastas de este tipo. No sé cuál es la razón de no usar en estos casos subastas con presencia de los licitadores. Quizá sea porque da mala impresión que una gran empresa decida gran parte de su futuro en el calor de una puja pública.

En estas subastas, llamadas de oferta sellada, las pujas se envían en un sobre cerrado al director de la subasta quien, una vez recibidas todas las ofertas o pujas, decide el resultado. Lo más común es que gane la subasta quien ha realizado la oferta más alta y que pague por el artículo subastado la cantidad que ofertó. Este sistema se llama "de primer precio".

Vickrey mostró que la subasta de oferta sellada de primer precio es equivalente a la de precio descendente. No es difícil entender por qué. Supongamos que hacemos un simulacro de subasta de precio descendente con las ofertas recibidas. Cada oferta es el precio que está dispuesto a pagar quien la remitió. Por lo tanto, si comenzamos a cantar precios en orden descendente, el primero en gritar "¡mío!" será quien envió la oferta más

alta. Ganará la subasta y adquirirá el artículo subastado por el precio ofertado, es decir, el precio final será el de la oferta más alta.

¿Tiene la subasta más habitual, la inglesa o de oferta ascendente, su equivalente de oferta sellada? Volvamos a imaginar un simulacro, esta vez de subasta inglesa, realizado con las ofertas recibidas. Imaginemos que cada oferta tiene un "representante" dispuesto a pujar tan alto como indique su oferta correspondiente. Comienza la subasta y las pujas van subiendo, digamos de euro en euro,... ¿hasta la oferta más alta? No. Supongamos que la oferta más alta, llamémosla A, es de 1000 euros y que la *segunda* oferta más alta, B, es de 900 euros. Cuando la puja llega a 900, el representante de A será el único capaz de superarla pujando 901 euros. Pero ahora nadie subirá a 902. Por lo tanto, A gana la subasta y sólo tiene que pagar por el artículo el precio ofertado por B (más la pequeña cantidad de un euro o mínimo incremento de puja), es decir, la *segunda* oferta más alta. Esta subasta de oferta sellada, en la que gana el que ofrece más pero paga no lo que ofertó, sino la segunda oferta más alta, se llama "subasta de Vickrey" o "de segundo precio". A primera vista, es una variante un tanto extraña porque parece que el subastador está tirando piedras contra su propio tejado: si A estaba dispuesto a pagar 1000 euros, ¿por qué venderle el artículo por 900? Vickrey, sin embargo, demostró que tiene virtudes considerables, utilizando un argumento estrechamente relacionado con nuestros sorteos iniciales.

Supongamos que se subasta un objeto por el que está usted dispuesto a pagar como máximo 1000 euros. Tenemos primero que precisar qué entendemos por este precio máximo. No es un precio determinado por sus vicisitudes económicas, su presupuesto mensual o su patrimonio. Es decir, no es 1000 euros la cantidad máxima a pagar porque no se pueda permitir un desembolso de 1001 euros, sino, simplemente, porque para usted el objeto subastado no vale 1001 euros. No tiene un deseo especial de poseerlo ni emociones de ningún tipo. Es sólo pura cuantificación del valor del objeto. Puede considerar la subasta como un juego o lotería en donde, si consigue el objeto por un precio $p$, gana $1000 - p$ euros, y no gana nada si pierde la subasta. Por lo tanto, le es absolutamente indiferente ganar la subasta por un precio $p = 1000$ euros o irse a casa con las manos vacías.

Con esta premisa, que es consecuencia de la llamada "teoría de la utilidad", una de las bases de la economía clásica, podemos analizar los distintos tipos de subasta de oferta sellada. ¿Cuál es su mejor estrategia cuando participa en una subasta de primer precio? Para simplificar, supongamos que la oferta máxima *del resto* de participantes es un número aleatorio entre 900 y 1000 euros. En este caso, la subasta es similar a nuestro primer sorteo. Si su oferta es $p^*$, la probabilidad de ganar la subasta es $(p^* - 900)/100$. La ganancia media será entonces:

$$p^* = \frac{p + 900}{2}$$

y resulta ser máxima si $p^* = 950$ euros. Esta es por tanto la oferta que debe realizar. Por otro lado, si participara en una subasta de Vickrey, el precio no dependería de su oferta, como en nuestra segunda lotería. Le interesa entonces maximizar la probabilidad de ganar, lo que se consigue ofertando exactamente 1000 euros. La subasta de Vickrey tiene una virtud importante: la estrategia óptima de todos los participantes es "decir la verdad", ofertar lo que para ellos vale el objeto subastado. Así ocurre también en la subasta inglesa. Observen la diferencia con la subasta de "primer precio", en la que decir la verdad no produce ningún beneficio, porque, como hemos dicho, ganar la subasta por 1000 euros es igual que perderla. Hay que pujar un poco por debajo, al igual que los participantes en la subasta holandesa esperan, con nervios de acero, a que el precio esté por debajo de lo que estarían dispuestos a pagar.

¿Qué ocurre con el subastador? Con la subasta de primer precio obtiene ofertas más bajas pero vende el artículo por el precio más alto. Con la de Vickrey, consigue las ofertas máximas, pero vende por la segunda más alta. ¿Cuál de los dos sistemas le reporta un mayor beneficio? Esta pregunta es más difícil de contestar y depende de cuántas personas participen en la subasta. Podemos resolver parcialmente el problema en un caso muy simplificado en el que los precios $p$ de $N$ participantes se encuentran distribuidos al azar entre, por ejemplo, 900 y 1000 euros. Supondremos también que esta información es conocida por todos los participantes. En este caso, la oferta óptima en la subasta de primer precio para un participante que valore el artículo subastado en un precio $p$ se puede encontrar por un argumento similar al anterior y resulta

$$G = (1000 - p^*)\,\frac{p^* - 900}{100}$$

Luego las ofertas en la subasta de primer precio serán $N$ números distribuidos al azar entre 900 y 950. En el caso de la subasta de Vickrey, las ofertas coinciden con los precios: serán por tanto, $N$ números distribuidos al azar entre 900 y 1000. Para comparar los precios finales en las dos subastas necesitamos saber cuánto vale el máximo de $N$ números distribuidos entre 900 y 950 y el segundo número más alto de $N$ números distribuidos entre 900 y 1000. Aunque este cálculo es complicado, no es difícil convencerse de que, si $N$ es suficientemente grande, es más probable que el precio final en la subasta de Vickrey sea mayor que en la de primer precio.

Por lo tanto, parece que Vickrey tiene todo a su favor: por un lado los participantes no tienen que estrujarse el cerebro para calcular su oferta ni tienen que adivinar o espiar las intenciones de sus contrincantes; en cuanto al subastador, tiene una alta probabilidad de conseguir un precio de venta más alto. Si es así, ¿por qué no se utiliza con más asiduidad? Una de las reticencias en contra de la subasta de segundo precio es que, si los participantes no son muy numerosos, el precio final de venta puede ser mucho menor que en la subasta de primer precio. Pero hay otra razón más sutil, que tiene que ver con la confianza de los participantes en la integridad del proceso. Si ganamos una subasta de Vickrey, pero no conocemos al resto de los participantes ni las ofertas que han enviado, ¿cómo sabemos que el segundo precio ha sido realmente el que nos dice el organizador?

Mark Fischetti

## RODAMIENTOS DE BOLAS

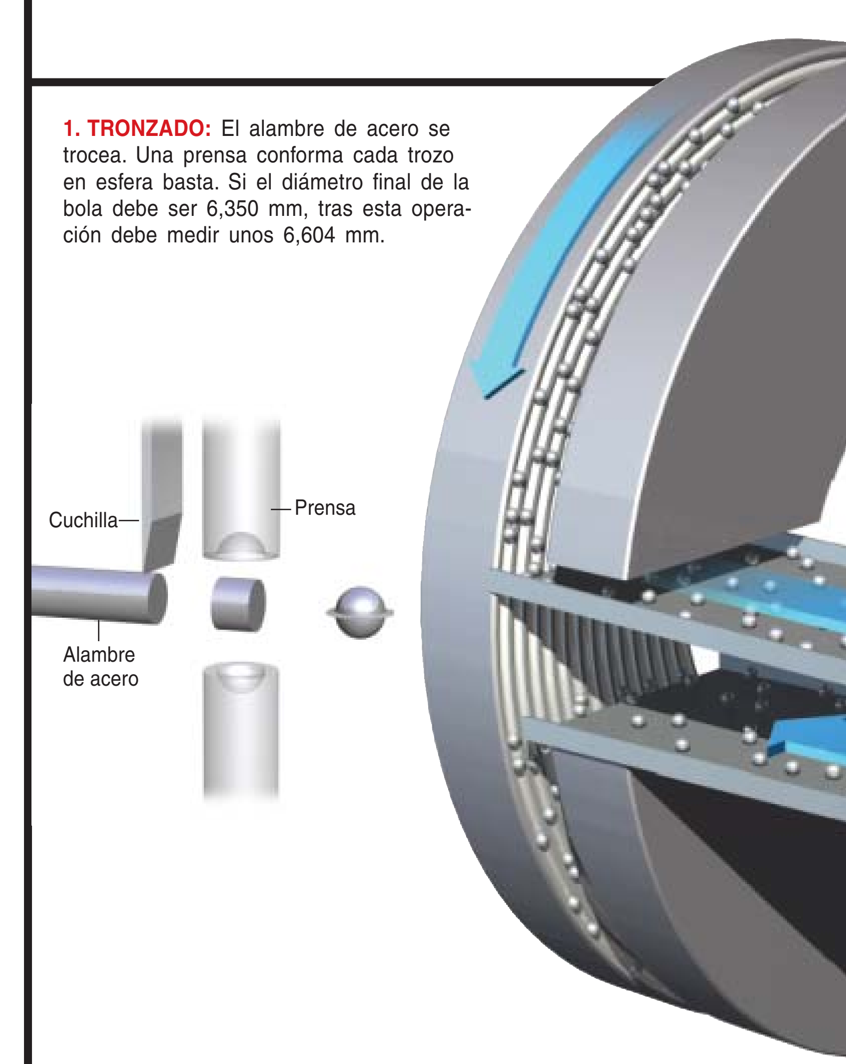
# Alivio de fricciones

Ocultos a la vista, los rodamientos constituyen piezas fundamentales en todos los mecanismos que rotan o ruedan: turbinas de centrales eléctricas, columnas de dirección, norias, monopatines, yo-yos, tornos de dentista y motores eléctricos de todo tipo de artilugios, desde frigoríficos y abrelatas hasta el disco duro de ordenadores y reproductores de discos compactos. En cada caso, las bolas reducen el rozamiento del movimiento de las piezas rotatorias. Cada esfera debe ser perfecta; de lo contrario, el movimiento que propicia acabará agarrotándose. Aun así, se fabrican por millones a pocos céntimos la pieza. ¿Cómo se consiguen unas bolas de tan increíble redondez y lisura?

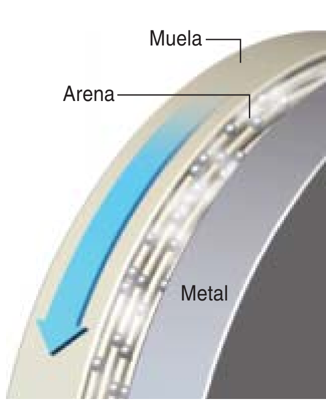
De metal, cerámica o plástico, todas las bolas cuyo peso oscila entre unas decenas de gramos hasta centenares de kilos siguen un proceso de producción similar. Se parte de un taco cilíndrico cortado de un alambre o extrudido, que se pasa por una prensa de estampación que le confiere una forma aproximadamente esférica. Esta adquiere una mayor redondez por fricción entre dos placas pesadas y luego se rectifica hasta la esfericidad y lisura exactas por rodadura entre dos muelas por las que cada bola pasa centenares, si no millares, de veces. Así se obtienen también los balines de pistolas y escopetas de aire, y las bolas de bolígrafos y desodorantes.

Esta precisión causa mayor impresión todavía si se consideran los volúmenes de producción. En Hartford Technologies, de Rocky Hill (Connecticut), cada lote de producción parte de casi 230 kilos de alambre con los que se fabrican 300.000 bolas de 6,35 mm de diámetro o 2,5 millones de bolas de 3,20 mm de diámetro. El mayor coste del proceso recae en el desgaste de las placas y muelas, que exige un mantenimiento continuado del revestimiento. La fabricación de rodamientos constituye una actividad de gran volumen, aunque escaso margen económico.

Pese a sus numerosas aplicaciones, los rodamientos de bolas soportan sólo un peso o un empuje limitado, ya que en cada bola el contacto es puntual. Para aguantar cargas mayores, como en los diferenciales de los automóviles, deben emplearse rodamientos de rodillos; éstos sustituyen a las bolas y el contacto se ejerce sobre una línea. Cuando se requiere un rozamiento extremadamente reducido bajo cargas ligeras, puede optarse por los cojinetes líquidos.




**1. TRONZADO:** El alambre de acero se trocea. Una prensa conforma cada trozo en esfera basta. Si el diámetro final de la bola debe ser 6,350 mm, tras esta operación debe medir unos 6,604 mm.




**3. AMOLADO SUAVE:** Una muela ranurada guarnecida de arena de amolar aplica una leve presión a la vez que gira. Las bolas sufren otra vez varios centenares de pasadas, tardando quizá seis segundos para desplazarse desde arriba hasta el fondo en contra de una piedra que rota a 80 vueltas por minuto. (Diámetro: 6,426 mm.) **TRATAMIENTO TERMICO:** Las bolas ruedan por el interior de un horno giratorio (*no representado*), que las recuece a la dureza especificada. **AMOLADO FUERTE:** Una nueva muela (*no representada*) con una arena más fina bruñe las bolas aplicando una presión mayor.(Diámetro: 6,375 mm.)

GEORGE RETSECK

➤ **CUESTION DE GRADO:** La redondez de una bola de rodamiento se expresa mediante el grado de esfericidad. Así, una bola de grado 10 debe ser esférica dentro de un margen de 10 millonésimas de pulgada o de dos diezmilésimas de milímetro. Una bola de grado 10 de seis milímetros nominales debe tener un diámetro comprendido entre 5,9998 mm y 6,0002 mm; el diámetro inferior debe diferir en menos de dos diezmilésimas de milímetro del superior. Los grados más corrientes son 1000 (254 diezmilésimas de margen, para árboles de cosechadoras y trilladoras), 100 y 25 (25 y 6 diezmilésimas de margen, para columnas de dirección de automóviles). A los rodamientos de "precisión" les corresponden los grados 10, 5 y 3 (para tornos de dentista de alta velocidad).

➤ **EN EL ORDENADOR:** El disco duro se acciona mediante un pequeño motor eléctrico montado en el centro (lo mismo que en un reproductor de discos compactos). Merced a unos diminutos rodamientos de precisión, el motor gira a gran velocidad y con escaso rozamiento. Aun así, las bolas generan un leve ruido y cierta vibración, con la limitación consiguiente de la densidad a la que los datos pueden comprimirse en el disco sin perder fiabilidad. Por ello, IBM y otras empresas se están pasando a los cojinetes líquidos, más silenciosos, basados en una rosquilla rellena de fluido en vez de bolas.

➤ **PUNTA FINA:** En 1943, el periodista húngaro Laszlo Biro y su hermano Georg, químico, solicitaron la patente europea para un nuevo tipo de pluma con una bola diminuta en la punta, que taponaba el depósito de tinta pero que permitía a ésta fluir sobre el papel. Las plumas de Biro no tardaron en salir a la venta. Hoy, como entonces, cuanto más rugosa es la bola, mayor el flujo de tinta. Es el acabado de la superficie lo que diferencia una "punta fina" de una "punta media".

**2. DESBARBADO:** Las bolas penetran al azar en las ranuras formadas por dos placas metálicas paralelas, que casi se tocan. La placa derecha permanece inmóvil. La izquierda gira, friccionando las bolas como si fueran arcilla, aumentando su redondez conforme avanzan hacia el fondo. Aquí, las cuentas salen y retornan para pasar de nuevo. Las bolas pasan varios centenares de veces por entre las placas, con lo que se consigue un tamaño uniforme, aunque las ranuras varíen levemente. El conjunto está refrigerado por agua. (Diámetro final: 6,530 mm.)



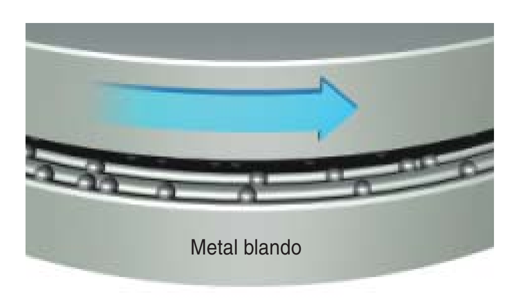
**5. EL FLUJO DEL LIQUIDO** en bolígrafos, desodorantes de bola y botellas de rociado está controlado por una bola de cojinete. Esta se encaja en una copa del mismo diámetro durante la manufactura, pero al presionarla gira levemente, extrayendo un poco de líquido.



**6. UN COJINETE DE BOLAS** encierra esferas que se mueven entre una pista interior y otra exterior. Los separadores impiden que se pongan en contacto; el rozamiento se aminora con aceite o grasa (ruedas de bicicleta, patines en línea).



**7. UN COJINETE DE EMPUJE** soporta un peso a la vez que gira (bandejas giratorias, taburetes de bar).




**4. LAPEADO:** Las bolas ruedan por las ranuras de una placa metálica, en las que un producto de pulido elimina los pequeños picos y los arañazos leves. (Diámetro final: 6,355 mm.) Por fin pasan por una lavadora que las limpia a fondo.



**8. UN COJINETE DE RODILLOS** soporta cargas mayores; emplea cilindros en vez de bolas para aumentar la superficie de contacto (ruedas de automóviles y trenes, cintas transportadoras).

# LIBROS

## Ciencia viajera

### *Azar y método*

A NEW WORLD OF ANIMALS. EARLY MODERN EUROPEANS ON THE CREATURES OF IBERIAN AMERICA, por Miguel de Asúa y Roger French. Ashgate; Aldershot, 2005.

VIAGGI E SCIENZA. LE ISTRUZIONI SCIENTIFICHE PER I VIAGGIATORI NEI SECOLI XVII-XIX. Dirigido por Maurizio Bossi y Claudio Greppi. Leo S. Olschki Editore; Florencia, 2005.

THE COMMERCE OF CARTOGRAPHY, por Mary Sponberg Pedley. The University of Chicago Press; Chicago, 2005.

THE MALASPINA EXPEDITION 1789-1794. THE JOURNAL OF THE VOYAGE BY ALEJANDRO MALASPINA. VOLUMES I-III. Dirigido por Andrew David, Felipe Fernández-Armesto, Carlos Novi y Glyndwr Williams. The Hakluyt Society; Londres, 2001.

El estudio científico de la naturaleza, renovado en la baja Edad Media con la entrada de los libros biológicos de Aristóteles, que sustituyeron a los bestiarios precedentes, conoció en el Renacimiento un nuevo impulso con la investigación directa de los tres reinos, su representación realista y la impresión de la *Historia Natural* de Plinio. Muy pronto esta segunda etapa recibió un ulterior empuje con la noticia de la existencia de un Nuevo Mundo, es decir, de una naturaleza exótica, nuevos paisajes, nuevos minerales, nuevas plantas y nuevos animales. Como demuestran los autores de *A New World of Animals*, la sorpresa inicial ante lo inesperado y desconocido cedió paso a una aproximación científica y aplicada.

No tardó en establecerse un fluido intercambio de especies vegetales, aclimatadas las americanas en jardines botánicos de la península, para entrar en la dieta o adornar alféizares. Faltó, sin embargo, un equivalente intercambio de especies animales. Fue España la que llevó allí sus animales domésticos. Pero el reto intelectual procedía de otros ámbitos: ¿No había Adán puesto nombre a todos los animales según su naturaleza? ¿Cuál era la naturaleza y el nombre de los que se encontró Colón? El navegante no vio en su supuesta Cathay leones, elefantes, unicornios y camellos. De muchos de los que le salían al paso no hablaba Plinio, ni san Agustín, ni las enciclopedias de Tomás de Cantimpré o Bartolomeo Anglico.

De la reacción primera de los colonizadores nos hablan, con autoridad, dos cartas escritas por sendos médicos, Diego Alvarez Chanca y Nicolò Scillacio. Relativas al segundo viaje de Colón, el médico sevillano narra sus propias experiencias en las Indias, en tanto que el profesor de la Universidad de Pavía se basaba en testimonios de marinos. Muy significativa, la aportación de Vicente Yáñez Pinzón, acompañante de Colón en su primer viaje a las Indias, para luego protagonizar su propia aventura exploradora. En Pavía, Pinzón encontró una bestia "monstruosa": el opossum. La describe a retazos analógicos, para que el lector se vaya construyendo su propia imagen de la misma: cuadrúpedo con su mitad anterior "como de zorra" y su mitad posterior "como de mono", con los dedos libres "como los humanos"; atiende, entre otros rasgos morfológicos al marsupio, en sus palabras algo así como una bolsa donde se escondían las crías.

Con los médicos, los misioneros representaban la fracción mejor formada. De la pluma de franciscanos, dominicos, jesuitas y otros salieron los textos más fiables. No sólo incidentalmente, como en la *Historia de las Indias* de Bartolomé de las Casas. La proliferación de tratados de historia natural, que abarcaba la geografía, la etnología y la antropología, con la creación de gramáticas y diccionarios de lenguas aborígenes, facilitaba la información necesaria para que su mensaje religioso y de promoción humana alcanzara mayor eficacia.

Con acierto, los autores traen a primer plano la labor realizada en Brasil, desde el trabajo pionero de Francisco Soares en su *De algunas cousas mais notáveis do Brasil.* Fernando Cardim divide, en una enciclopedia singularísima, las serpientes brasileñas en venenosas y no venenosas. De entre las venenosas destaca la *giboia* (boa), que alcanza 20 pies de largo y es capaz de tragarse un ciervo entero; puesto que carece de dientes, se aproxima sigilosa a su presa y salta sobre ella de repente, rodeándola con tanta fuerza que rompe los huesos de su víctima, ensaliva el cuerpo yacente y se lo traga. Habita en los ríos la *sucurijuba* (anaconda) y en tierra determinados crótalos. Se maravilla ante loros y papagayos. De los *guainumbí* (colibríes) afirma que tienen dos modos de generación, por eclosión del huevo o por "formación de burbujas". Describe numerosos animales marinos.

Aunque André Thevet y Claude d'Abbeville fueran franciscanos de sólida formación, el primero hablaba de simpatías, de afinidades entre cosas, de maravillas y monstruos, así como de la capacidad ilimitada de la naturaleza en crear nuevos organismos y de la correspondencia entre animales marinos y animales terrestres, mientras que el segundo, Abbeville, creía en las influencias astrológicas y en los "poderes ocultos" como una expresión de la omnipotencia de Dios. Thevet escribió *Singularités de la France Antarctique*, un libro de viajes, donde por *singularité* se designa el carácter peculiar que adopta la naturaleza en

cada país, la forma en que se expresa a sí misma. Abbeville, por su parte, relata en *Histoire de la mission des pères Capucins en l'isle Maragnan en terres circonvoisins* las extraordinarias condiciones en que viven los animales, en una atmósfera pura y pastos óptimos, consecuencia de lo cual se multiplican abundantemente; la ausencia de vacas, ovejas y caballos queda compensada por animales desconocidos en Francia, como el *agouti, tatú* y *tapyrousson*.

En esos autores y en muchos más bebe el jesuita español Juan Eusebio Nieremberg, profesor del Colegio Imperial, autor de una memorable *Historia naturae maxime peregrinae*, que contiene un sumario de filosofía e historia natural centrado en los animales. Aborda éstos desde la perspectiva de las cuatro causas. Resulta paradigmática su descripción del armadillo: tras mencionar los diversos nombres con que se le conoce, atribuye la discrepancia entre la descripción del armadillo (*aiatochtlus*) de Hernández y la de Oviedo a que se refieren a dos especies distintas de *animalia loricata*, que viven en distintas provincias del Nuevo Mundo (explicación tomada de Clusius).

A Carlos II de España, entonces de 12 años, dedica Athanasius Kircher su *Arca Noe in tres libros digesta*, de carácter eminentemente didáctico. Ante la cuestión de si todos los animales entraron en el arca, Kircher responde que existen metamorfosis, en cuya virtud una especie puede convertirse en otra, fenómeno que se da principalmente en la Zona Tórrida. Allí el calor estimula la producción de vapores, que excitan las micelas de las razones seminales (*rationes seminales*) que, a su vez, generan la variedad de animales imperfectos característicos de los trópicos (insectos, serpientes, etcétera). No pasarían muchos años, sin embargo, hasta que Redi acabara con tal generación espontánea.

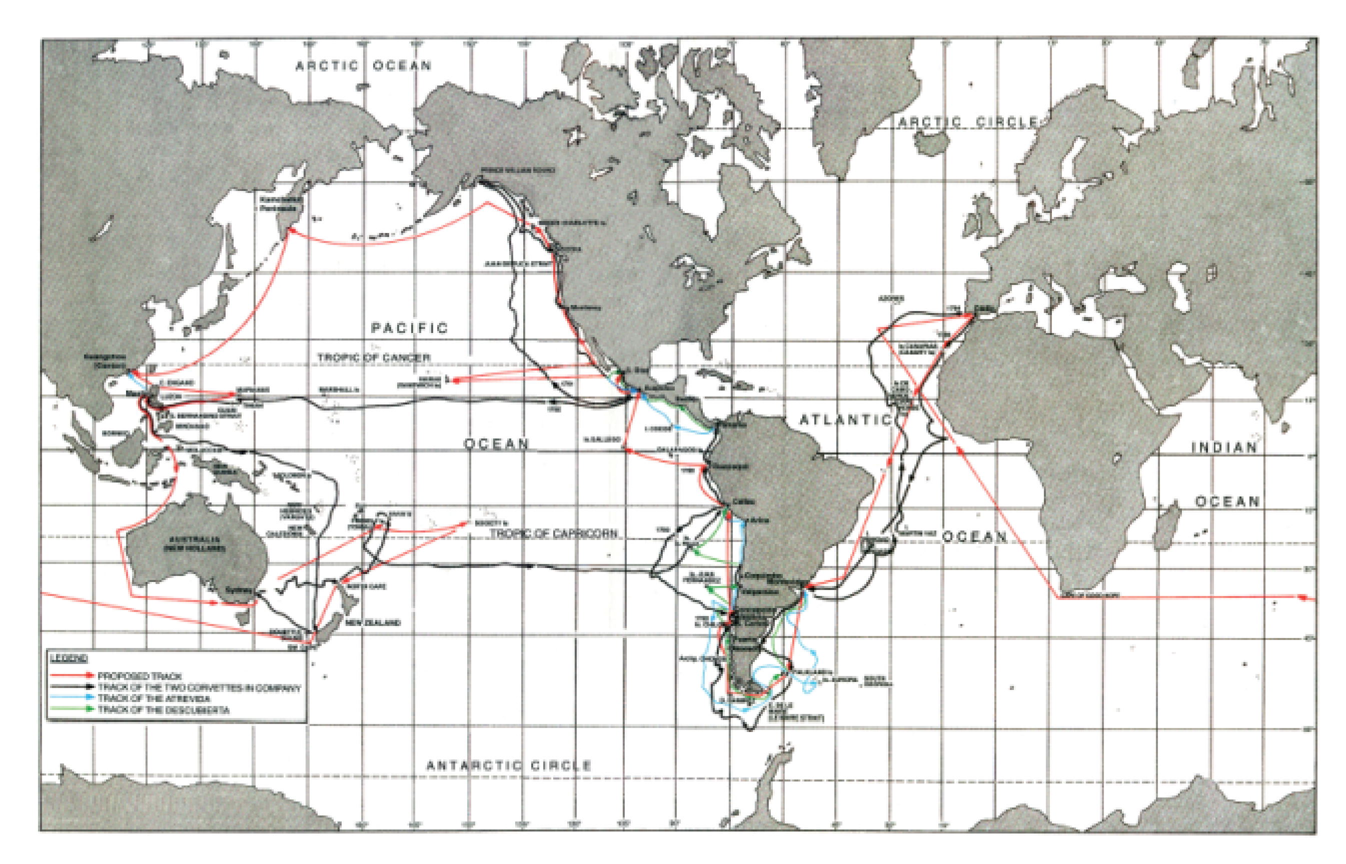
La ciencia moderna asume como parte importante de su desarrollo las expediciones. Se sobreentiende que los protagonistas exploran el globo para conocer mejor el suelo propio. Lo mismo que el razonamiento científico necesita un método, también importa sistematizar los procesos de observación, el *ars peregrinandi*. Ningún conocimiento libresco podía sustituir a la observación directa (*Viaggi e Scienza. Le istruzioni scientifiche per i viaggiatori nei secoli XVII-XIX*). Y se crea un nuevo género literario, incoado por Thomas Erpenius, quien en 1624 publicó su *De peregrinatione gallica instituenda tractatus, item brevis admodum tractatus in totius Galliae*, que recoge el material indispensable para anotar y el orden en que debe redactarse el informe.



1. Alejandro Malaspina, Museo Naval, Madrid.

En el curso del Setecientos se va asentando un arte en el que se sienten comprometidas las instituciones y jerarquías de los estados. Por Europa septentrional se difunden los textos de James Howell (*Instructions for forreine travell*, 1642) y Richard Blome (*A treatise of travel*, 1670). Porque el viaje supone una ocasión real de conocimientos sobre topografía, historia, arte, ciencia y religión del país que se visitará y la lengua que se habla, el viajero debe concentrarse en lo que encuentre a lo largo del itinerario y aplicar cuanto aprendió en la fase preparatoria. Además debe llevar consigo instrumentos de medición, cartas geográficas y un equipo que le permita desplazarse cómodamente.

El apogeo del género abarca una centuria entera, entre 1750 y 1840. Con la terminación de la guerra de los Siete Años y la pérdida consiguiente, por Francia, de la India, Canadá y otras colonias en favor de Inglaterra, se produce un movimiento sistemático de exploración del globo que, iniciado con la circumnavegación de John Byron, Bougainville, Wallis y Cateret, Cook y La Pérouse, prosigue con intensidad hasta el descubrimiento en 1840 de la última *terra incognita*, el continente austral por James Clark Ross y Dumont d'Urville. El océano Pacífico constituye el teatro de acción. Las grandes empresas llegan al continente




2. Expedición de Malaspina, 1789-1794.

antártico, al paso del Noroeste y al interior de Africa, con empeños no menores de levantamiento de cartas náuticas y mapas terrestres fiables (*The Commerce of Cartography*).

Desde mediados del Setecientos se multiplican las *mémoires* y fascículos técnicos sobre recogida de especímenes, métodos y procedimientos para su mejor conservación y expedición de los ejemplares. Marca la pauta el *Avis pour le transport par mer* (1753), de H. L. Duhamel de Monceau. Al que siguen, entre otros, el *Avviso per lo transporto per mare, di Alberi, Piante vivaci e Semi, loro scelta e tempo de cavarli* (1756) y, sobre todo, la *Instructio peregrinatoris* (1759) de Linneo. Propone éste una jerarquización precisa en las observaciones a acometer, modelo que sigue vigente: latitud y longitud de la zona explorada, descripción (ríos y cadenas montañosas), composición del suelo y de la atmósfera, así como climatología local. Tras esas indicaciones generales, se especifican los aspectos relativos a los tres reinos. Tras muchas de esas iniciativas se encuentran las instituciones científicas. La Academia de Ciencias y el Museo de Historia Natural en Francia, la Regia Sociedad de Joseph Banks en Inglaterra, la Academia de Ciencias de San Petersburgo y el Real Jardín Botánico de Madrid con Casimiro Gómez Ortega a la cabeza, se encargan de supervisar la preparación de los grandes viajes.

A esas condiciones objetivas y protocolarias de trabajo, había que añadir el arrojo del viajero. Jean Senebrier, en su tratado sobre el arte de observar aparecido en 1775, reclamaba que, para investigar la naturaleza, se requería un espíritu decidido, un estado de ánimo resuelto (*Éssai sur l'art d'observer et de faire des expériences*). En las instrucciones de Déodat de Dolomieu de 1791 para la expedición a los mares australes de Baudin (*Notes à communiquer à Messieurs les naturalistes qui font le voyage de la mer du Sud*) se resalta la renuncia al confort de la civilización, la abnegación, el coraje, el deseo de extender el dominio sobre la naturaleza, el ansia de nuevos conocimientos y el derecho de gratitud de quien emprende la aventura por el bien de su patria. Las mismas exigencias que volverán a aparecer en la *Mémoire sur les qualités et les connaisances que doit avoir un Naturaliste Voyage*r, de 1820, de Bourdet de la Nièvre.

Por razones de seguridad y economía, uno de los objetivos fundamentales de los viajes era lograr una cartografía fiable para la flota. Ese arte constituyó durante los siglos XVI y XVII una especialidad de los geógrafos de Amsterdam y Amberes. Se trataba, por supuesto, de mapas que no entrañaban ninguna revelación de derrotas secretas. Su demanda creció en la población urbana con la difusión de los nuevos conocimientos geográficos. De suerte tal que, en el siglo XVIII, la prosperidad, la expansión comercial y el desarrollo de Francia e Inglaterra promovieron el apogeo de los cartógrafos de París y Londres. Mapas, planos, cartas, atlas y globos ennoblecían las bibliotecas, las paredes y los gabinetes de los poderosos.

En el marco de la revolución científica, la cartografía conoció dos momentos decisivos. Se inicia el primero en 1650 con la publicación de las obras de Galileo y la *Geograffia Riformata* de G. B. Riccioli. Se desarrollaron unos métodos más rigurosos de triangulación y de medición de la longitud, para resolver problemas de tamaño y forma global. Un siglo más tarde, y ése fue el segundo momento, empezaron a actuar los recién creados servicios de inspección, cuyos miembros procedían de

unas escuelas de ingenieros de nuevo cuño y donde la cartografía constituía una asignatura central.

¿Qué se esperaba de un mapa? El contenido de los mapas reflejaba la situación de la ciencia en un momento en que, merced al microscopio, se dilató la frontera de lo orgánico y, gracias al telescopio, el firmamento. Había cambiado la forma de entender el hombre y su instalación en el mundo. La fundación de observatorios astronómicos para la investigación y la recogida de datos y el uso habitual de la trigonometría para la triangulación facilitaron la construcción de mapas de una precisión creciente, que reflejaban las nuevas ideas de la posición, forma y medición de la Tierra. Concurría ello con la aceptación gradual del sistema solar copernicano, la difusión de las leyes de la gravedad de Isaac Newton (que establecían que la Tierra era un esferoide achatado) y la determinación de la longitud en cualquier lugar del planeta.



3. Tadeo Haenke

En Francia, se erigió en 1747 la "Oficina de proyectistas", convertida en Escuela de Canales y Caminos en 1775. La Escuela Real de Ingeniería de Mézières (1748) se estableció para adiestrar a los ingenieros y expertos en fortificación. César-François Cassini de Thury elaboró su propio programa de formación para los ingenieros que trabajaban en el *Mapa de Francia* desde 1750. En Inglaterra, la enseñanza dada en la Academia Real Militar de Woolwich y en la Academia Naval de Portsmouth, así como el trabajo del Observatorio de Greenwich y la Sala de Dibujos de la Torre de Londres reflejaron una tendencia sostenida de cartografía militar. De la cartografía civil se hizo responsable la Sociedad para el Fomento de las Artes, Manufacturas y Comercio.

Entre los viajes de exploración e inspección de la segunda mitad del siglo XVIII, el de Alejandro Malaspina fue el que mejor representó los ideales y el interés científico de la Ilustración (*The Malaspina Expedition* 1789-1794). La empresa se proponía superar los tres famosos viajes del capitán James Cook, que había estudiado con detenimiento. Llegaba el turno de España. En septiembre de 1778, Malaspina y José Bustamante sometían un plan al ministro de marina Antonio Valdés, para un viaje de exploración e inspección de los territorios españoles de América y las Filipinas. La expedición propuesta levantaría mapas hidrográficos para uso de los buques mercantes y buques de guerra españoles e informaría sobre el estado político, económico y defensivo de las posesiones españolas de ultramar. El plan fue aprobado. Al capitán de navío Tomás Muñoz, comandante de los astilleros de La Carraca en la bahía de Cádiz, y experto en ingeniería naval, se le encomendó la construcción de las corbetas, gemelas, la *Descubierta*, a cuyo frente iba Malaspina, y la *Atrevida*, comandada por Bustamante. Cada nave desplazaba 300 toneladas, con una eslora de 120 pies y una manga de 31 pies.

Malaspina nació el 4 de noviembre de 1754 en Mulazzo, al noroeste de Italia. En 1762 su padre lo lleva a Palermo y lo matricula, tres años más tarde, en el selecto Colegio Clementino. En esa etapa escolar redacta sus *Theses ex Physica Generali* (1771). Una vez terminada su formación, en 1773, escogió la carrera militar, no la eclesiástica que prefería su familia. Se afilió a la Orden de san Juan de Malta, que tenía su propia flota, y de allí pasó a la marina española en 1774. En dos meses era ya alférez de fragata. Pese a su origen italiano, fue escalando los grados de la marina española. Realiza varios viajes a Filipinas y alcanza el empleo de teniente de fragata. La participación en varias acciones contra los británicos le facilita el ascenso a teniente de navío.

Nacido el 1 de abril de 1759 en Ontaneda, provincia de Santander, Bustamante se alistó a los 11 años en el departamento naval de El Ferrol. De joven participó en varias acciones de guerra y a los quince años ya era alférez de fragata. Viajó a América y a las Filipinas. Fue herido en campaña, hecho prisionero por los ingleses; liberado, intervino en la batalla de Trafalgar en 1782. Un año después se le puso al frente de un mercante de mercurio, rumbo a Veracruz, En 1784 recibió el empleo de capitán de fragata, al tiempo que se afiliaba a la Orden de Santiago.

En julio de 1789 Malaspina y Bustamante partían de Cádiz. A bordo iban científicos, artistas y toda una batería de instrumentos topográficos y astronómicos de última generación. En términos generales, Malaspina tenía la responsabilidad de los aspectos científicos del viaje, Bustamante de la gestión del viaje y de las corbetas. Pero no era una empresa personal, sino de la marina española. De los 168 tripulantes autorizados para las dos corbetas, Felipe Bauzá y Cañas se ocupó de la jefatura de cartas y mapas. En el tiempo de su recluta Bauzá era profesor de fortificación y dibujo en la escuela naval de Cádiz. Iba en la *Descubierta*.

Entre los botánicos se enrolaría Tadeo Haenke, aunque la responsabilidad de la historia natural recaía en Antonio Pineda. Haenke, formado en las universidades de Praga y Viena, poseía una buena preparación en los tres reinos. Extravagante e indisciplinado, su obra murió con él, aunque envió algunos especímenes, artefactos y colecciones a diversos centros y amigos. Nunca se preocupó de separar lo público de lo privado, ni respetó la obligación de remitir las cajas a su destinatario natural, el





4. Antonio Pineda (*izquierda*), Luis Neé (*derecha*); Museo Naval, Madrid.

Gabinete Real de Ciencias Naturales de Madrid. Entrado en sus cincuenta, Luis Neé era probablemente el científico de mayor edad. Había trabajado con Gómez Ortega en el Real Jardín Botánico y herborizado en Navarra y en las Vascongadas. A él debemos el grueso de la colección botánica de la expedición de Malaspina que nos ha llegado.

Algunos miembros de la tripulación se interesaron por aspectos científicos del viaje, incluidas la pesca, la caza y la herborización. El cirujano de la *Atrevida*, Pedro María González, evidenció tal dominio de la zoología que se le relevó de algunas obligaciones. Contribuyeron a las tareas propias de la historia natural y otras los seis artistas de la tripulación. Los dos artistas originales, José del Pozo, de Sevilla, y José Guio, de Madrid, fueron sustituidos en el curso de la expedición, el primero en Lima y el segundo en Acapulco. A Pozo le sustituyó José Cardero, un criollo, y a Guio, Tomás de Suria, un grabador de México. Ambos contribuyeron significativamente al registro pictórico del viaje, lo mismo que los artistas de origen italiano Juan Ravenet y Fernando Brambila, quienes se agregaron en Acapulco. La expedición acumuló una cantidad ingente de material: la colección de especies botánicas y minerales, así como de observaciones científicas (llegaron a trazarse setenta nuevas cartas náuticas) y dibujos, croquis, bocetos y pinturas; era impresionante y, sin duda, la mayor que habrían de reunir en un solo viaje navegantes españoles en toda su historia.

El viaje duró más de cinco años. A su vuelta, Malaspina fue nombrado brigadier de la Real Armada, y comenzó a trabajar en un relato del viaje en siete volúmenes. Entre otros muchos asuntos, contendría recomendaciones para acometer reformas drásticas en el gobierno del imperio español ultramarino. No contento con ello, Malaspina se vio implicado en intrigas políticas. Durante los catorce meses que transcurrieron entre su vuelta a Cádiz (21 de septiembre de 1794) y su repentino arresto en la noche del 23 de noviembre de 1795, no parece haber tenido tiempo para poner en orden la masa de documentos relacionados con la expedición. Arrestado, degradado de su rango y sentenciado a cadena perpetua, fue liberado en 1803. Malaspina pasó los siete últimos años de su vida en un obscuro retiro de Italia. Nunca retomó el trabajo sobre la gran edición de su viaje que había planeado; su propio diario no se publicó en español hasta 1885. De todo el cúmulo de conocimientos adquiridos y de la insuperable experiencia, apenas se publicó un atlas con 34 cartas náuticas. Durante el proceso de Malaspina en 1795 se había pretendido eliminar los materiales de la expedición, que sin embargo fueron preservados en la Dirección de Hidrografía del Ministerio de Marina. El grueso de aquel trabajo habría de permanecer inédito hasta 1885, cuando el teniente de navío Pedro de Novo Colson publicó su *Viaje político-científico alrededor del mundo de las corbetas Descubierta y Atrevida al mando de los capitanes de navío D. Alejandro Malaspina y D. José Bustamante y Guerra desde 1789 a 1794* (algunos materiales, como ciertas observaciones astronómicas y de historia natural se habían perdido para siempre).

—Luis Alonso

INVESTIGACION y CIENCIA



## EVOLUCION DE LOS TETRAPODOS,
### por Jennifer A. Clack

Descubrimientos fósiles recientes vierten luz sobre cómo los tetrápodos terrestres surgieron a partir de los peces, sus ancestros acuáticos.



## PREVENCION Y TRATAMIENTO DE LA MALARIA,
### por Claire Panosian Dunavan

Mientras se avanza en el desarrollo de vacunas contra la malaria, la enfermedad puede combatirse mediante mosquiteras, insecticidas y nuevos fármacos.
La aplicación de estas medidas dependerá de la prioridad que se asigne a la erradicación de la epidemia.



## UN USO MAS EFICAZ DE LOS RESIDUOS NUCLEARES,
### por William H. Hannum, Gerald E. Marsh y George S. Stanford

Los reactores de neutrones rápidos extraerían mucha más energía del combustible nuclear reciclado, minimizarían los riesgos de proliferación de armas nucleares y reducirían el tiempo de aislamiento de los residuos nucleares.



## MEDICION DE RADIACIONES EN SERES VIVOS,
### por José Luis Sebastián Franco, Sagrario Muñoz San-Martín, Miguel Sancho Ruiz y José Miguel Miranda Pantoja

La dosimetría es una parte esencial de cualquier investigación sobre los posibles efectos biológicos de los campos electromagnéticos.

## HISTORIA DE LA FORMACION DE LAS ESTRELLAS,
### por Alan Heavens

Distintos procesos de formación de galaxias, grandes y pequeñas, influyeron en el ritmo de la producción estelar.

